

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München
Vorstand: Professor Dr. med. E. Buchborn

**ZUR WERTIGKEIT
MORPHOMETRISCHER UNTERSUCHUNGEN IN DER
MYOPATHOLOGIE**

Analyse des Biopsiematerials eines Jahres

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johann Rendl
aus
Fürstenstein

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0008

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Vorstand : Prof. Dr. med. E. Buchborn

Zur Wertigkeit morphometrischer Untersuchungen in der
Myopathologie

Analyse des Biopsiematerials eines Jahres

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johann Rendl

aus

Fürstenstein

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.D.Pongratz

Mitberichterstatter: Priv.Doiz.Dr.W.Büchele
Prof.Dr.B.Wiebecke

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.87

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Entwicklung der Persönlichkeit des Menschen. Sie ist in drei Teile gegliedert: 1. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Kindesalter, 2. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Jugendalter, 3. Die Entwicklung der Persönlichkeit im Erwachsenenalter. In jedem Teil werden die verschiedenen Stadien der Entwicklung beschrieben und die Faktoren, die die Entwicklung beeinflussen, analysiert. Die Arbeit ist für Studierende der Psychologie und Pädagogik geeignet.

Einleitung

Morphometrische Untersuchungen, speziell die Analyse von Größe und Form individueller Muskelfasern, wurden 1937 von Wohlfahrt in die Myopathologie eingeführt. Die Notwendigkeit einer quantitativen Erfassung pathologischer Veränderungen in einer Muskelbiopsie durch systematische Vermessung des Muskelparenchyms wurde jedoch erst in den 60er Jahren offenkundig, nachdem zusätzliche enzym-histochemische Methoden eine Faserdifferenzierung und schließlich die Definition eines Zwei-Fasertypen-Systems durch Dubowitz und Pearse im Jahre 1960 ermöglichten. Viele Studien zur Verteilung, zum numerischen Verhältnis und zur Größe und Form von Typ 1- und Typ 2-Muskelfasern beim normalen und beim krankhaft veränderten Muskel wurden daraufhin durchgeführt.

Bei allen bisherigen Untersuchungen wurden immer Gruppen von neuromuskulären Erkrankungen betrachtet, die morphometrischen Ergebnisse beziehen sich infolgedessen nur auf Gruppen von Muskelbiopsien. Die für die tägliche Routinediagnostik wichtige Frage, welchen Beitrag die Morphometrie bei der Beurteilung der Einzelbiopsie leistet, wurde nicht systematisch erörtert und beantwortet.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht gerade darin, Aussagen über die Wertigkeit morphometrischer Untersuchungen in der Myopathologie zu gewinnen, um so den Stellenwert der Myometrie in der Routinediagnostik genauer festlegen zu können.

Besonderes Interesse verdienen dabei folgende Fragen:

1. Bei welchen Muskelbiopsien ist die Morphometrie am wertvollsten ?
2. Bei welchen Muskelbiopsien kann aufgrund eindeutiger morphologischer Gegebenheiten auf die Morphometrie verzichtet werden ?

Zur Beantwortung dieser Fragen wird das Biopsiematerial eines Jahres analysiert.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Einleitung

1.	Grundlagen	1
	(Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitstheorie und der Statistik)	
1.1.	Wahrscheinlichkeitstheorie	1
1.1.1.	Merkmalraum und Elementarereignis	1
1.1.2.	Axiome der Wahrscheinlichkeit	2
1.1.3.	Einfache Folgerungen	2
1.1.4.	Wahrscheinlichkeitsdichte und Wahrscheinlichkeits - verteilung	3
1.1.5.	Erwartungswert und andere charakteristische Größen von Wahrscheinlichkeitsverteilungen	4
1.1.5.1.	Erwartungswert einer Verteilung	5
1.1.5.2.	Streuung einer Verteilung	5
1.1.5.3.	Standardabweichung	5
1.1.5.4.	Variationskoeffizient	6
1.1.5.5.	Momente einer Verteilung	6
1.1.5.6.	Schiefe einer Verteilung	6
1.1.5.7.	Curtosis einer Verteilung (Wölbungs - oder Steilheitsmaß)	7
1.1.5.8.	Beispiel zur Veranschaulichung der Größen " Schiefe " und " Curtosis "	7
1.1.5.9.	Konzentration einer Verteilung	8
1.1.5.9.1.	Konstruktion der Lorenzkurve	8
1.1.5.9.2.	Definition des Konzentrationsmaßes (von Lorenz-Münzner)	11
1.1.6.	Momenterzeugende Funktion	12
1.1.7.	Lineare Variablentransformation	12
1.2.	Statistik	13
1.2.1.	Laplace' sche Methode der Wahrscheinlichkeitsbestimmung	13
1.2.2.	Relative Häufigkeit und Gesetz der großen Zahlen	14

1.2.3.	Empirische Ermittlung von Verteilungsfunktionen	15
1.2.3.1.	Klassenbildung	15
1.2.3.2.	Spezialfall der eindimensionalen Verteilung	15
1.2.4.	Wichtige spezielle Verteilungen	16
1.2.4.1.	Normalverteilung	16
1.2.4.2.	Binomialverteilung	16
1.2.4.3.	Poisson - Verteilung	16
2.	Anwendungen morphometrischer Untersuchungen in der Myopathologie	16
2.1.	Bisherige Methoden	16
2.2.	Eigene weiterführende Methodik	16
2.2.1.	Problemstellung	16
2.2.2.	Histometrie und Statistik	17
2.2.2.1.	Lineare Transformation der Flächenmaßzahlen auf einfache, dimensionslose Zahlen	17
2.2.2.2.	Berechnung charakteristischer Größen mit Hilfe der transformierten Klassenmitten	17
2.2.2.2.1.	Berechnung des Mittelwertes $\bar{u}$	17
2.2.2.2.2.	Berechnung von Varianz σ^2 , Standardabweichung σ und Variationskoeffizienten V	17
2.2.2.2.3.	Berechnung von Schiefe und Kurtosis	17
2.2.2.3.	Bestimmung der zu einem Histogramm gehörigen Normal - verteilung	36
2.2.2.4.	Berechnung der Summe der Abweichungen eines Histo - gramms von der zugehörigen Normalverteilung	37
2.2.2.5.	Eigenschaften der Verteilung der Abweichungen	39
2.2.2.5.1.	Grundlegende Annahmen über die Verteilung der Ab - weichungen bei Normalfällen	40
2.2.2.5.2.	Bestimmung der zu einem Histogramm der Abweichungen gehörigen Binomialverteilung	41

	Seite
2.2.2.5.3. Berechnung der Summe der Abweichungen von der zugehörigen Binomialverteilung	42
2.2.3. Festlegung der Normbereiche für verschiedene charakteristische Größen der Histogramme	43
2.2.3.1. Normbereiche für charakteristische Größen der ursprünglichen Flächenhäufigkeitsverteilungen (in transformierter Form)	43
2.2.3.2. Normbereiche für charakteristische Größen der Histogramme der Abweichungen	44
2.2.4. Einfache Regel für die Zuordnung von parano - malen Werten der Summe a_1 der Abweichungen von der Normalverteilung	45
2.2.5. Zur Bestimmung der Klassenbreite von Flächen - häufigkeitsverteilungen bei Muskelbiopsien von Kindern	46
2.2.6. Einteilung der Flächenhäufigkeitsverteilungen nach ihrer Form	48
2.2.6.1. Vorbemerkungen	48
2.2.6.2. Die verschiedenen Formgruppen der Flächen - häufigkeitsverteilungen	50
2.2.7. Einteilung der Muskelbiopsien nach dem Schwere - grad ihrer Normabweichungen	50
3. Material und Methodik	53
3.1. Material	53
3.2. Methodik	54
3.2.1. Histochemische Methodik	54
3.2.1.1. Technik der Muskelbiopsie und Präparation der Proben	54
3.2.1.2. Histochemische Reaktionen	54
3.2.1.3. Histochemische Faserdifferenzierung	55
3.2.2. Histometrische Methodik	55
3.2.2.1. Methoden zur Vermessung von Größe und Form von Muskelfaserquerschnitten	55
3.2.2.1.1. Parameter zur Größenbestimmung der Faserquerschnitte	55

	Seite
3.2.2.1.2. Parameter zur Formbestimmung der Faserquer - schnitt	58
3.2.2.2. Morphometrische Methoden	60
4. Ergebnisse	64
4.1. Unauffällige Muskelbiopsien	64
4.1.1. Morphologisch und histometrisch unauffällige Biopsien	64
4.1.1.1. Beispiele	65
4.1.1.1.1. Morphologisch und histometrisch unauffällige Biopsie	65
4.1.1.1.2. Unauffällige Muskelbiopsie mit erhöhter Varianz der Abweichungen beim Fasertyp 1	66
4.1.2. Unauffällige Muskelbiopsien mit morphologisch und histometrisch nachweisbaren Parenchym - verschmächtigungen (Inaktivitätsatrophien)	69
4.1.2.1. Beispiel	73
4.2. Stark ausgeprägte bzw. typisch veränderte Muskelbiopsien	75
4.2.1. Degenerative Myopathien	75
4.2.1.1. Muskeldystrophie vom Typ Duchenne	77
4.2.1.2. Muskeldystrophie vom Typ Becker - Kiener und Gliederergürteldystrophie (Limb - Girdle - Dystrophie)	84
4.2.1.3. Facio - Scapulo - Humerale Muskeldystrophie (F S H)	94
4.2.1.4. Ophthalmoplegia plus	99
4.2.1.5. Dystrophia myotonica (Curschmann - Steinert)	104
4.2.2. Kongenitale Myopathien	109
4.2.2.1. Kongenitale zentronukleäre Myopathie	109
4.2.3. Myositiden	115
4.2.3.1. Polymyositis	115

	Seite
4.2.3.2. Floride nekrotisierende Arteriitis	124
4.2.4. Neurogene Muskelatrophien	130
4.2.4.1. Neurogene Muskelatrophie bei myatropher Lateralsklerose	131
4.2.4.2. Neurogene Muskelatrophie bei hereditärer spinaler Muskelatrophie vom Typ Werdnig - Hoffmann	134
4.2.4.3. Neurogene Muskelatrophie bei hereditärer neuraler Muskelatrophie	140
4.2.4.4. Axonale periphere Neuropathie bei chronischem Alkoholabusus	146
4.3. Gering ausgeprägte bzw. unspezifisch veränderte Muskelbiopsien	150
4.3.1. Muskelbiopsien mit minimalen unspezifischen Norm - abweichungen	150
4.3.1.1. Disseminierte de - und regenerative Faser - veränderungen bei einer Duchenne Konduktorin	150
4.3.1.2. Allgemeinverschwächter Skelettmuskel mit fokaler Typ 2 - Faseratrophie bei V. a. Arteriitis der Hirn - gefäße ohne Anhalt für eine Beteiligung des neuro - muskulären Systems	157
4.3.2. Muskelbiopsien mit unspezifischen myopathischen Veränderungen	160
4.3.2.1. Minimale, strukturell unspezifische myopathische Parenchymalteration bei einer Tendomyose	160
4.3.2.2. Geringfügige, strukturell unspezifische myopathische Parenchymalteration bei einer FSH - Muskeldystrophie	166
4.3.2.3. Sehr diskrete, strukturell unspezifische myopathische Parenchymalteration bei Alkoholabusus	168
4.3.2.4. Dezent myopathisch veränderter Skelettmuskel bei einem Systemischen Lupus Erythematoses (S L E)	172
4.3.3. Muskelbiopsien mit unspezifischen entzündlichen Veränderungen	175

	Seite
4.3.3.1. Floride entzündliche Reaktion isoliert im perimysialen Bereich des Gefäßbindegewebes - parates bei einem Systemischen Lupus Erythematoses (S L E)	176
4.3.3.2. Schütter lymphohistiozytäre Reaktion bei primär biliärer Zirrhose (P B Z)	183
4.3.3.3. Diskrete, rein interstitielle lymphohistiozytäre Infiltration bei Colitis ulcerosa	187
4.3.4. Muskelbiopsien mit gering ausgeprägten neurogenen Veränderungen	190
4.3.4.1. Allgemeinverschwächter Muskel mit nicht sehr ausgeprägter, kleingruppierter neurogener Muskel - atrophie bei diabetischer Polyneuropathie	190
4.3.4.2. Allgemeinverschwächter Muskel mit neurogener Muskel - atrophie und diskreter fokal myopathischer Paren - chymalteration bei V. a. Immunkomplexvasculitis	195
5. Diskussion	198
5.1. Bestätigung des Normalbefundes	198
5.2. Überlappungen zwischen den drei Hauptgruppen von Muskelerkrankungen	199
5.2.1. Überlappung stark ausgeprägter Befunde	200
5.2.1.1. Ausgeprägte neurogene Muskelatrophien	200
5.2.1.2. Ausgeprägte myogene Dystrophien	202
5.2.1.3. Polymyositiden	203
5.2.2. Überlappung gering ausgeprägter Befunde	203
5.2.2.1. Nicht sehr ausgeprägte neurogene Muskelatrophien	203
5.2.2.2. Geringfügig unspezifisch myopathisch veränderte Muskelbiopsien	204
5.2.2.3. Unspezifisch entzündlich veränderte Muskelbiopsien	205

	Seite
5.3. Beitrag zur Diagnose von einigen wenigen Muskel - erkrankungen mit diagnostisch richtungsweisenden Abweichungen von der Norm	207
ZUSAMMENFASSUNG	210
LITERATURVERZEICHNIS	214 ff

1. Grundlagen

(Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitstheorie und der Statistik)

Hier sollen einige grundlegende Begriffe bereitgestellt werden, sofern sie für den Zusammenhang erforderlich und für das Zustandekommen sowie für die Charakterisierung der wichtigsten Wahrscheinlichkeitsverteilungen unbedingt vonnöten sind. Ausführliche Darstellungen finden sich in zahlreichen Lehrbüchern ((29), (31), (42), (43), (44), (46), (48), (64), (69), (73)).

Die Erfahrung zeigt, daß es Experimente gibt, deren Ausgang nicht vorher mit Sicherheit festliegt, daß ihr Ergebnis also "vom Zufall abhängt". Dennoch möchte man gern wissen, mit welchem Grad von "Hoffnung" man einen bestimmten Ausgang eines solchen indeterminierten Experiments erwarten kann. Es ist möglich, für diesen "Grad von Hoffnung" ein objektives Maß, nämlich die Wahrscheinlichkeit, zu definieren. Zweckmäßigerweise legt man diesen Begriff mit Hilfe gewisser Axiome fest, die es erlauben, aus bekannten Wahrscheinlichkeiten - die man z.B. aus plausiblen Annahmen gewinnt - unbekannte zu berechnen. Im folgenden sei diese axiomatische Theorie kurz dargestellt.

1.1. Wahrscheinlichkeitstheorie

1.1.1 Merkmalraum und Elementarereignis

Die möglichen Ausgänge eines Experiments sollen sich eindeutig durch die Punkte $\vec{x}$ eines euklidischen Vektorraumes $\mathcal{W}$ kennzeichnen lassen. Dieser Vektorraum $\mathcal{W}$ heißt Merkmalraum zu dem Experiment. Nach Durchführung des Experiments kann man danach fragen, ob ein bestimmter Punkt $\vec{x}$ besetzt ist oder nicht. Dieses Ereignis heißt Elementarereignis.

Beispiel: Werfen der Zahl 6 mit einem Würfel.

Unter einem Ereignis selbst versteht man die Tatsache, daß $\vec{x} \in A$ mit $A \subset \mathcal{W}$ ein besetzter Punkt ist; d.h. man interessiert sich nur dafür, ob irgendeiner der Punkte $\vec{x}$ aus einer Teilmenge $A \subset \mathcal{W}$ besetzt

ist oder nicht.

Beispiel: Tritt beim Würfeln eine der Zahlen 1, 2, 3 auf?

Speziell ist ein Elementarereignis $\vec{x} \in \{\vec{\tau}\}$ mit $\vec{\tau} \in \mathcal{W}$.

1.1.2. Axiome der Wahrscheinlichkeit

Jedem Ereignis $\vec{x} \in A$ wird eine reelle Zahl $W(\vec{x} \in A)$ zugeordnet, die die Wahrscheinlichkeit für sein Eintreffen heißt. Für sie gelten folgende Axiome:

1. $W(\vec{x} \in A) \geq 0$ Die Wahrscheinlichkeit ist positiv semidefinit.
2. $W(\vec{x} \in \emptyset) = 0$ "Es ist unmöglich, daß nichts geschieht."
3. $W(\vec{x} \in \mathcal{W}) = 1$ "Es ist sicher, daß irgendetwas geschieht."
4. $W(\vec{x} \in A \cup B) = W(\vec{x} \in A) + W(\vec{x} \in B) - W(\vec{x} \in A \cap B)$
5. $W(\vec{x} \in A \cap B) = W(\vec{x} \in A) \cdot W(\vec{x} \in B)$, wenn die Ereignisse $\vec{x} \in A$ und $\vec{x} \in B$ unabhängig voneinander sind.

1.1.3. Einfache Folgerungen

Ist $\bar{A}$ die Komplementarmenge von A , d.h. $A \cup \bar{A} = \mathcal{W}$ und $A \cap \bar{A} = \emptyset$, dann gilt nach Axiom 2, 3 und 4

$$W(\vec{x} \in \mathcal{W}) = W(\vec{x} \in A \cup \bar{A}) = W(\vec{x} \in A) + W(\vec{x} \in \bar{A}) = 1$$

Mit Axiom 1 folgt daher

$$0 \leq W(\vec{x} \in A) \leq 1 \quad (1.1)$$

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis $\vec{x} \in A$ ist also eine reelle Zahl zwischen 0 und 1.

Sei nun $\mathcal{W} = \{\vec{\tau}_1, \vec{\tau}_2, \dots, \vec{\tau}_n\}$ ein endlicher Merkmalraum, dann muß offenbar gelten

$$\sum_{i=1}^n W(\vec{x} \in \{\vec{\tau}_i\}) = 1 \quad (1.2)$$

Ist die Besetzung aller $\vec{\tau}_i$ gleich wahrscheinlich, was häufig der Fall ist, so erhält man

$$W(\vec{x} \in \{\vec{\tau}_i\}) = \frac{1}{n} \quad (1.3)$$

1.1.4. Wahrscheinlichkeitsdichte und Wahrscheinlichkeitsverteilung

Bei den meisten Experimenten besteht der Merkmalraum aus einer kontinuierlichen zusammenhängenden Punktmenge $A \subset \mathcal{N}$. Nach Durchführung eines Experiments kann man wieder danach fragen, ob ein bestimmter Punkt $\vec{x} \in A$ besetzt ist oder nicht. Da kein Punkt vor dem anderen ausgezeichnet ist, hat jeder dieselbe Besetzungswahrscheinlichkeit, und diese müßte, da es unendlich viele Punkte sind, für alle Null sein. Das ist natürlich nicht sinnvoll. Daher baut man in diesem Falle die Wahrscheinlichkeiten nicht aus denen für die Elementarereignisse auf, und betrachtet deshalb nicht die Punkte selbst, sondern beliebig kleine Volumelemente dV . Die Wahrscheinlichkeit wiederum, daß sich ein besetzter Punkt $\vec{x}$ in so einem Volumelement befindet, setzt man dessen Größe proportional:

$$dW(\vec{x} \in dV) = w(\vec{x}) dV$$

Die Wahrscheinlichkeit ist somit eine infinitesimale Größe. Der Proportionalitätsfaktor $w(\vec{x})$ heißt Wahrscheinlichkeitsdichte und ist gegeben durch

$$w(\vec{x}) = \frac{dW(\vec{x} \in dV)}{dV}$$

Nach dem 4. Axiom erhält man die Wahrscheinlichkeit für das zusammengesetzte Ereignis, daß irgendein Punkt im Teilvolumen V besetzt ist, durch Aufaddieren der dW :

$$W(\vec{x} \in V) = \int_V w(\vec{x}) dV \quad (1.4)$$

Für den gesamten Merkmalraum $\mathcal{W}$ muß nach Axiom 3 die folgende Normierungsbedingung gelten:

$$W(\vec{x} \in \mathcal{W}) = \int_{\mathcal{W}} w(\vec{x}) dV = 1 \quad (1.5)$$

Ist $w(\vec{x})$ für jeden Punkt $\vec{x}$ des Merkmalraumes definiert, so heißt $w(\vec{x})$ Wahrscheinlichkeitsverteilung.

Speziell gilt nach (1.4): bei einer eindimensionalen Wahrscheinlichkeitsverteilung ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Ereignispunkt in einem gegebenen Intervall $[a, b]$ liegt, gegeben durch

$$W(x \in [a, b]) = \int_a^b w(x) dx \quad (1.6)$$

wobei $[a, b] \subset \mathcal{W} = \{x \in \mathbb{R} \mid -\infty < x < +\infty\}$

1.1.5. Erwartungswert und andere charakteristische Größen von Wahrscheinlichkeitsverteilungen

Sei $\vec{x} \mapsto f(\vec{x})$ eine stetige Funktion mit $\vec{x} \in \mathcal{W}$ und $w(\vec{x})$ eine Wahrscheinlichkeitsverteilung. Dann ist der Erwartungswert der Funktion $f(\vec{x})$ durch den Ausdruck

$$\langle f(\vec{x}) \rangle := \frac{\int_{\mathcal{W}} f(\vec{x}) w(\vec{x}) dV}{\int_{\mathcal{W}} w(\vec{x}) dV} = \int_{\mathcal{W}} f(\vec{x}) w(\vec{x}) dV \quad (1.7)$$

definiert.

Spezialfälle:

1.1.5.1. Erwartungswert einer Verteilung

Sei $f(\vec{x}) = \vec{x}$

$$\mu := \langle \vec{x} \rangle = \int_{\mathcal{V}} \vec{x} \cdot w(\vec{x}) dV \quad (1.8)$$

heißt Erwartungswert der Verteilung $w(\vec{x})$

1.1.5.2. Streuung einer Verteilung

Sei $f(\vec{x}) = (\vec{x} - \langle \vec{x} \rangle)^2$

$$\sigma^2 := \langle (\vec{x} - \langle \vec{x} \rangle)^2 \rangle = \int_{\mathcal{V}} (\vec{x} - \langle \vec{x} \rangle)^2 w(\vec{x}) dV \quad (1.9)$$

heißt Streuung oder Varianz einer Verteilung.

Offenbar gilt folgende Identität:

$$\langle (\vec{x} - \langle \vec{x} \rangle)^2 \rangle = \langle \vec{x}^2 \rangle - \langle \vec{x} \rangle^2 \quad (1.10)$$

1.1.5.3. Standardabweichung

Die positive Quadratwurzel
heißt Standardabweichung.

$\sqrt{\langle (\vec{x} - \langle \vec{x} \rangle)^2 \rangle}$ aus der Varianz

$$\sigma = \sqrt{\langle (\vec{x} - \langle \vec{x} \rangle)^2 \rangle} \quad (1.11)$$

1.1.5.4. Variationskoeffizient

Manchmal ist es vorteilhaft, ein anderes Streumaß als die Varianz zu benutzen, nämlich den Variationskoeffizienten V , der gegeben ist durch den Quotienten aus Standardabweichung und Erwartungswert multipliziert mit dem Faktor 100:

$$V := \frac{\sqrt{\langle (x - \langle \bar{x} \rangle)^2 \rangle}}{\langle \bar{x} \rangle} \cdot 100 = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (1.12)$$

1.1.5.5. Momente einer Verteilung

Mittelwert und Varianz sind Sonderfälle allgemeinerer Größen, die man als Momente bezeichnet.

Sei $f(\bar{x}) = \bar{x}^n$ mit $n = 1, 2, \dots$, dann heißt $\langle \bar{x}^n \rangle$ das n-te Moment der Verteilung.

Für $n = 1$ erhält man Gl. (1.8), d.h. der Erwartungswert ist das 1. Moment der betreffenden Verteilung.

Setzt man $f(\bar{x}) = (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^n$, dann stellt der Ausdruck

$$\langle (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^n \rangle = \int_{\mathcal{W}} (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^n w(\bar{x}) dV \quad (1.13)$$

das n-te zentrale Moment der Verteilung $w(\bar{x})$ dar.

Offensichtlich erhält man für $n = 2$ die Varianz von Gl. (1.9), so daß die Varianz das 2. zentrale Moment einer Verteilung ist.

1.1.5.6. Schiefe einer Verteilung

Der Quotient aus dem 3. zentralen Moment und der 3. Potenz der Standardabweichung heißt Schiefe Skew

$$\text{Skew} := \frac{\langle (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^3 \rangle}{\langle (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^2 \rangle^{3/2}} \quad (1.14)$$

Falls eine Verteilung symmetrisch bezüglich $\bar{x} = \langle \bar{x} \rangle$ ist, und das 3. zentrale Moment existiert, dann ist dieses und damit auch die Schiefe Null. Die Umkehrung des Satzes ist nicht richtig; dennoch betrachtet man die Schiefe bei den praktisch vorkommenden Verteilungen als Maß für die Asymmetrie. Dabei unterscheidet man zwischen symmetrischen Verteilungen und solchen mit positiver und negativer Schiefe.

1.1.5.7. Curtosis einer Verteilung (Wölbungs- oder Steilheitsmaß)

Subtrahiert man vom Quotienten aus dem 4. zentralen Moment und dem Quadrat der Varianz die Zahl 3, so erhält man die Curtosis Curt:

$$\text{Curt} = \frac{\langle (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^4 \rangle}{\langle (\bar{x} - \langle \bar{x} \rangle)^2 \rangle^2} - 3 \quad (1.15)$$

Man bezeichnet Verteilungen mit

$$\begin{array}{ll} \text{Curt} > 0 & \text{als leptokurtisch} \\ \text{Curt} = 0 & \text{als mesokurtisch} \\ \text{Curt} < 0 & \text{als platykurtisch} \end{array} \quad (1.16)$$

Für die noch einzuführende Gauß'sche Normalverteilung gilt: $\text{Curt} = 0$, so daß der Übergang von lepto- zu platykurtischen Verteilungen mit dem Vorzeichenwechsel der Curtosis einhergeht.

1.1.5.8. Beispiel zur Veranschaulichung der Größen Schiefe und Curtosis

Um die Schiefe als Maß für die Asymmetrie und die Curtosis als Maß für die Steilheit einer Verteilung anschaulich klar zu machen, seien die drei folgenden Häufigkeitsverteilungen betrachtet, welche dem Buch von Stange (73) entnommen sind. (Zur Definition der Begriffe Klasse, Klassenmitte, Häufigkeit und Häufigkeitsverteilung siehe Abschn. 1.2.2. und 1.2.3.).

Tab. 1

Klassenmitten x_i und Häufigkeiten $f(x_i)$ für drei charakteristische Verteilungen A, B, C

Klasse	x_i	$f^A(x_i)$	$f^B(x_i)$	$f^C(x_i)$
0 - 2	1	0	4	0
2 - 4	3	12	4	4
4 - 6	5	24	20	40
6 - 8	7	28	44	24
8 - 10	9	24	20	20
10 - 12	11	12	4	8
12 - 14	13	0	4	4

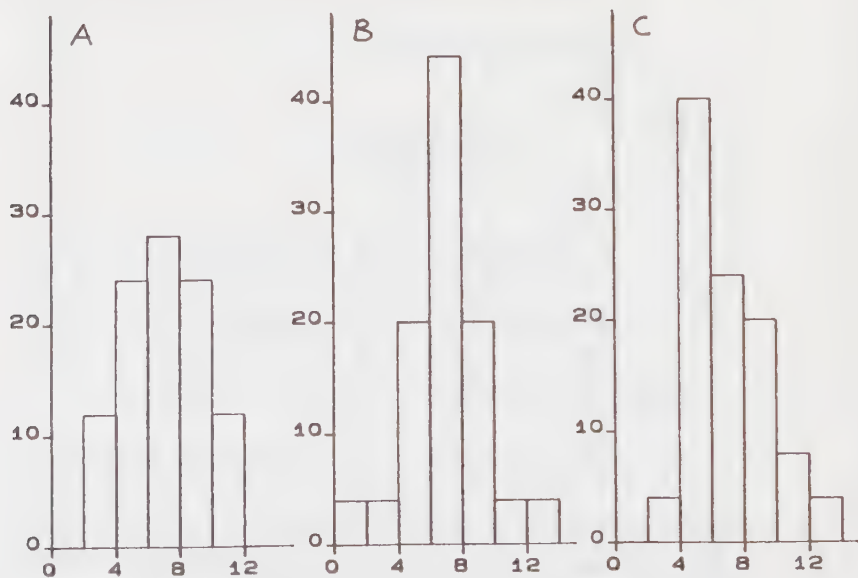


Abb. 1 Histogramme dreier Verteilungen mit gleichem Erwartungswert und gleicher Varianz, aber verschiedener Form

Berechnet man Mittelwert und Varianz nach Gl. (2.6) und Gl. (2.8) so stellt man fest, daß sie für alle drei Verteilungen gleich sind. Die Form der letzteren ist aber offensichtlich verschieden: Verteilungen A und B sind symmetrisch, Verteilung C ist asymmetrisch; Verteilung B ist in der Mitte steiler als Verteilung A. Es ist also naheliegend, Formmaßzahlen für die Asymmetrie (Schiefe) und für die Steilheit (Curtosis) einzuführen, wie in den Abschn. 1.1.5.6. und 1.1.5.7. geschehen. Berechnet man diese Größen nach Gl. (2.9) und Gl. 2.10), so erhält man:

Tab. 2 Charakterisierung der Verteilungen A,B,C
 durch Schiefe und Curtosis

Verteilung	Skew	Curt	Charakter
A	0	-0,917	symmetrisch platykurtisch
B	0	0,935	symmetrisch leptokurtisch
C	0,694	-0,222	rechtsschief platykurtisch

Vergleicht man die beiden Verteilungen A und B, so sieht man, daß die Häufigkeiten bei A mehr gleichmäßig ausgebreitet, aber insgesamt nicht zu weit verstreut sind. Daher spricht man von einer abgeplatteten oder platykurtischen Verteilung.

Bei B hingegen sind die Häufigkeiten zum Teil stark um den Mittelwert konzentriert, einige liegen jedoch relativ weit abseits. Verteilung B ist deshalb eine spitze oder leptokurtische Verteilung.

Ist die Schiefe einer Verteilung positiv, so heißt diese rechtsschief, entsprechend heißt sie linksschief bei negativer Schiefe.

1.1.5.9. Konzentration einer Verteilung

Sei $\mathcal{W} = \{\vec{x}_1, \dots, \vec{x}_n\}$ ein endlicher Merkmalraum.

Seien $\vec{x}_1 \in \mathcal{W}, \dots, \vec{x}_n \in \mathcal{W}$ n Ereignisse mit zugeordneten Wahrscheinlichkeiten $W(\vec{x}_1), \dots, W(\vec{x}_n)$. Nach (1.2.) ist die Summe $\sum_{i=1}^n W(\vec{x}_i) = 1$.

Man kann nun danach fragen, ob sich die Gesamtwahrscheinlichkeit von 1 gleichmäßig auf alle Ereignisse verteilt, oder ob sie bei wenigen Ereignissen konzentriert ist, was bedeutet, daß einige Ereignisse eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen. Ist die Gesamtwahrscheinlichkeit gleichmäßig verteilt, sind also alle Ereignisse gleich wahrscheinlich, dann hat sie für das Einzelereignis nach (1.3.) den Wert $W(\vec{x}_i) = \frac{1}{n}$.

Um die Konzentration quantitativ auszudrücken, muß man ein geeignetes Konzentrationsmaß einführen. In der Literatur sind geeignete Maße beschrieben ((9), (45), (49), (54)).

Sehr anschaulich ist das Konzentrationsmaß von Lorenz-Münzner ((45), (49)), welches sich aus der Lorenzkurve ableitet und im folgenden ausschließlich verwendet wird.

1.1.5.9.1. Konstruktion der Lorenzkurve

Um diese Kurve zu erhalten, ordnet man die oben erwähnten Wahrscheinlichkeiten $W(\vec{x}_i)$ mit Hilfe von Permutationen der Größe nach an und erhält dann die geordneten Wahrscheinlichkeiten:

$$W(\vec{x}_{(1)}), W(\vec{x}_{(2)}), \dots, W(\vec{x}_{(n)})$$

Dann bildet man die kumulierten Anteile der Ereignisse

$$X_0 := 0, \quad X_i := \frac{i}{n}, \quad i = 1, \dots, n$$

Die kumulierten Anteile der Wahrscheinlichkeitssummen ergeben sich aus folgender Vorschrift:

$$\tilde{w}_0 := 0, \quad \tilde{w}_i := \frac{\sum_{j=1}^i w(\vec{x}_{(j)})}{\sum_{j=1}^n w(\vec{x}_{(j)})}, \quad i=1, \dots, n$$

Die Lorenzkurve $\tilde{w}_L(x)$ ist dann folgendermaßen definiert:

$$\tilde{w}_L(x) := \begin{cases} \frac{\tilde{w}_{i+1} - \tilde{w}_i}{x_{i+1} - x_i} \cdot x + \frac{\tilde{w}_i x_{i+1} - x_i \tilde{w}_{i+1}}{x_{i+1} - x_i} & x \in [x_i, x_{i+1}), i=0, \dots, n-1 \\ 1 & \text{falls } x = x_n = 1, i=n \end{cases} \quad (1.17)$$

1.1.5.9.2. Definition des Konzentrationsmaßes C von Lorenz-Münzner

Die Diagonale (Winkelhalbierende) auf dem Intervall $[0,1]$ sei mit $\tilde{w}_D(x) = x$, $x \in [0,1]$ bezeichnet. Dann ist das Konzentrationsmaß von Lorenz-Münzner durch folgenden Ausdruck definiert:

$$C := \frac{1}{\left(\frac{1}{2} - \frac{1}{2n}\right)} \cdot \int_0^1 (\tilde{w}_D(x) - \tilde{w}_L(x)) dx \quad (1.18)$$

Offenbar ist das gleich dem Quotienten aus der Fläche zwischen Diagonale und Lorenzkurve und der größtmöglichen Fläche zwischen beiden Kurven. Die Konzentration C ist so definiert, daß sie den Wert 0 annimmt, falls die Gesamtwahrscheinlichkeit gleichmäßig auf alle Ereignisse verteilt

ist, und den Wert 1, falls sich diese auf ein Ereignis konzentriert. Zwei besonders anschauliche Beispiele für unterschiedliche Lorenzkurven und Konzentrationen sind in Abb. 38 und Abb. 51 gegeben.

1.1.6. Momenterzeugende Funktion

Zur späteren Berechnung der Momente bei speziellen Verteilungen ist es vorteilhaft, die momenterzeugende Funktion zu verwenden. Diese ist gleich dem Erwartungswert von $\exp(\vec{t} \cdot \vec{X})$:

$$\langle \exp(\vec{t} \cdot \vec{X}) \rangle = \int_{\mathcal{W}} \exp(\vec{t} \cdot \vec{X}) w(\vec{X}) dV \quad (1.19)$$

n -malige Differentiation nach $\vec{t}$ liefert:

$$\frac{d^n}{d\vec{t}^n} \langle \exp(\vec{t} \cdot \vec{X}) \rangle = \langle \vec{X}^n \cdot \exp(\vec{t} \cdot \vec{X}) \rangle$$

Setzt man $t = 0$, so erhält man:

$$\left. \frac{d^n}{d\vec{t}^n} \langle \exp(\vec{t} \cdot \vec{X}) \rangle \right|_{\vec{t}=0} = \langle \vec{X}^n \rangle \quad (1.20)$$

Nach Abschn. 1.1.5.5. steht auf der rechten Seite das n -te Moment.

1.1.7. Lineare Variablentransformation

Oft ist es günstig, im Merkmalraum eine lineare Transformation durchzuführen, und von einer Variablen $\vec{X}$ auf eine neue $\vec{X}'$ überzugehen gemäß folgender Gl.:

$$\vec{X}' = c_1 \vec{X} + \vec{c}_2, \quad 0 \neq c_1 \in \mathbb{R}, \quad \vec{c}_2 \in \mathcal{W} \quad (1.21)$$

Für den transformierten Erwartungswert $\vec{\mu}'$ erhält man dann

$$\vec{\mu}' = c_1 \vec{\mu} + \vec{c}_2 \quad (1.22)$$

Man kann durch eine einfache Rechnung zeigen, daß für die transformierte Varianz σ'^2 gilt:

$$\sigma'^2 = c_1^2 \sigma^2 \quad (1.23)$$

Die Varianz ist also invariant gegenüber Transformationen der Form

$$\vec{X}' = \vec{X} + \vec{c}_2$$

1.2. Statistik

1.2.1. Laplace'sche Methode der Wahrscheinlichkeitsbestimmung

Bisher wurde noch nicht gesagt, wie man bei realen Experimenten die Wahrscheinlichkeit bestimmt.

Im Prinzip gibt es dazu zwei Möglichkeiten. Die erste ist theoretisch und besteht darin, aus plausiblen Annahmen eine Hypothese über die Wahrscheinlichkeit der Elementarereignisse aufzustellen und aus ihnen die Wahrscheinlichkeit für ein aus ihnen zusammengesetztes Ereignis nach den Axiomen 1 bis 5 von Abschn. 1.1.2. zu berechnen. Dazu benutzt man meist die Methode von Laplace, indem man n Elementarereignisse nimmt, bei denen man aufgrund ihrer Symmetrieeigenschaften annehmen kann, daß sie alle gleich wahrscheinlich sind. Ist ihre Wahrscheinlichkeit p , so muß nach (1.2.) gelten

$$\sum_{i=1}^n P_i = n \cdot p = 1$$

daher

$$p = \frac{1}{n} \quad (1.24)$$

Sollen von den n Elementarereignissen r bestimmte eintreffen, so ist die Wahrscheinlichkeit dafür nach Axiom 4

$$W = \sum_{i=1}^r P_i = r \cdot p = \frac{r}{n} \quad (1.25)$$

Das ist die Laplace'sche Definition der Wahrscheinlichkeit:

Sind alle Elementarereignisse gleich wahrscheinlich, so ist die Wahrscheinlichkeit für ein zusammengesetztes Ereignis gleich dem Verhältnis aus der Anzahl der dafür günstigen Ausgänge zur Anzahl aller möglichen Ausgänge.

1.2.2. Relative Häufigkeit und Gesetz der großen Zahlen

Bei der zweiten Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, geht man umgekehrt vor wie bei der ersten. Zunächst setzt man voraus, daß es sich um ein Experiment handelt, das beliebig oft unter den gleichen Bedingungen wiederholbar ist, von dem aber ein bestimmtes Ergebnis eintreffen oder nicht eintreffen kann. Naturgemäß kann man nicht sagen, bei welcher Durchführung das der Fall ist.

Die Wahrscheinlichkeit soll nun gleich dem Verhältnis der Anzahl der günstigen Ausgänge zur Gesamtzahl n der Durchführungen sein. Kennt man also die Wahrscheinlichkeit, so kann man diese relative Häufigkeit vorhersagen. Kennt man die Wahrscheinlichkeit nicht, so kann man die relative Häufigkeit experimentell ermitteln und hat damit eine Meßgröße dafür.

Offensichtlich ist diese Meßgröße im allgemeinen nicht genau gleich der Wahrscheinlichkeit, wie sich mit dem einfachen Beispiel des Würfels zeigen läßt. Hätte man nämlich, was durchaus vorkommen kann, nach fünfmal Würfeln keine Sechs getroffen, dann müßte sie nach Abschn.

1.2.1. beim sechsten Wurf mit Sicherheit kommen. Dies widerspricht aber der Indeterminiertheit des Ausgangs beim sechsten Wurf, bei dem ja nach Gl. (1.24) die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Sechs nur $\frac{1}{6}$ und nicht gleich 1 ist.

Obwohl im allgemeinen die relative Häufigkeit nicht genau gleich der Wahrscheinlichkeit ist, stellt die Messung von Wahrscheinlichkeiten durch relative Häufigkeiten ein sehr brauchbares Verfahren dar. Deswegen Brauchbarkeit beruht letztlich auf dem Gesetz der großen Zahlen, was anschaulich bedeutet, daß die Übereinstimmung zwischen der Wahrscheinlichkeit und der relativen Häufigkeit um so besser wird, je größer die Anzahl n der Durchführungen des Experiments ist.

1.2.3. Empirische Ermittlung von Verteilungsfunktionen

1.2.3.1. Klassenbildung

Will man bei einem Experiment die Verteilung der möglichen Ausgänge statistisch ermitteln, so muß man nach dem Gesetz der großen Zahlen dieses Experiment sehr oft durchführen und die sich ergebende relative Häufigkeit feststellen. Diese sieht, dargestellt über dem unstrukturierten Merkmalraum, oft recht unübersichtlich aus. Deshalb strukturiert man den Merkmalraum durch Zerlegung in einzelne Volumenelemente, die man der Einfachheit halber gleich groß wählt. Diese Zellen nennt man auch Klassen. Ihr Mittelpunkt heißt Klassenmitte. Bezüglich der Größe der Klassen muß man einen vernünftigen Kompromiß schließen. Wählt man sie zu groß, vergrößert man die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, wählt man sie zu klein, liegen zu wenig Ereignisse in der Klasse, so daß das Gesetz der großen Zahlen nicht mehr anwendbar ist. Die Wahrscheinlichkeitsdichte erhält man dann durch Bildung des Quotienten aus der relativen Anzahl der besetzten Punkte in einer Klasse und dem Klassenvolumen.

1.2.3.2. Spezialfall der eindimensionalen Verteilung

Bei eindimensionalen Verteilungen ist eine Klasse ein Intervall $[a, b]$ mit unterer Grenze $a \in \mathbb{R}$ und oberer Grenze $b \in \mathbb{R}$. Entsprechend ist die Klassenmitte gleich dem Mittelpunkt $\frac{a+b}{2}$ des Intervalls.

Die problematische Gewinnung der Wahrscheinlichkeitsdichte durch Bildung des oben erwähnten Quotienten läßt sich im Falle der eindimensionalen Verteilungen umgehen, indem man nicht die Dichte, sondern die Integralfunktion ermittelt. Dazu muß man die Summe der relativen Häufigkeiten, die bei wiederholter Durchführung des Experiments im Intervall $[a, x] \subset [a, b]$ auftreten, nehmen. Die Summe der relativen Häufigkeiten heißt Summenhäufigkeit.

1.2.4. Wichtige spezielle Verteilungen

1.2.4.1. Normalverteilung

Da bei der vorliegenden Arbeit mehrdimensionale Verteilungen keine Rolle spielen, sind im folgenden alle Verteilungsfunktionen in ihrer eindimensionalen Form dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeitsdichte w_G der Normal- oder Gaußverteilung ist bekanntlich gegeben durch

$$w_G(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (1.26)$$

wobei der Merkmalraum $\mathcal{W}$ die gesamte x-Achse von $-\infty$ bis $+\infty$ umfaßt: $\mathcal{W} = \{x \mid -\infty < x < +\infty\}$

In Abschnitt 1.1.5. ist beschrieben, wie man die charakteristischen Größen von Verteilungen bestimmt. Angewandt auf die Gaußverteilung erhält man folgendes:

Nach Gl. (1.8.) muß man zur Berechnung des Erwartungswertes $\langle x \rangle$, auch Mittelwert genannt, das nachstehende Integral auswerten:

$$\langle x \rangle_G = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} x \cdot \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) dx$$

Die einfache Auswertung liefert:

$$\langle x \rangle_G = \mu \quad (1.27)$$

Etwas komplizierter ist die Ermittlung der Varianz nach Gl. (1.9):

$$\langle (x - \langle x \rangle_G)^2 \rangle_G = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} (x-\mu)^2 \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) dx$$

Die Rechnung ergibt:

$$\langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle_g = \sigma^2 \quad (1.28)$$

Die Standardabweichung ist nach Gl. (1.11) durch die positive Quadratwurzel aus der Varianz gegeben.

Man stellt also fest, daß die Parameter μ und σ der Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsdichte w_g von Gl. (1.26) den Mittelwert und die Standardabweichung repräsentieren.

In Abb. 2 sieht man, daß die Gaußverteilung eine um den Mittelwert symmetrische Kurve ist, die ihre Wendepunkte an den Stellen $\mu \pm \sigma$ hat.

Durch Anwendung von Gl. (1.6) läßt sich zeigen, daß für die Wahrscheinlichkeit, daß ein Ereignispunkt im Intervall $[\mu - \sigma, \mu + \sigma]$ liegt, gilt:

$$\left. \begin{array}{l} w_g(x \in [\mu - \sigma, \mu + \sigma]) \approx 68,3\% \\ \text{Analog } w_g(x \in [\mu - 2\sigma, \mu + 2\sigma]) \approx 95,5\% \\ w_g(x \in [\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]) \approx 99,7\% \end{array} \right\} \quad (1.29)$$

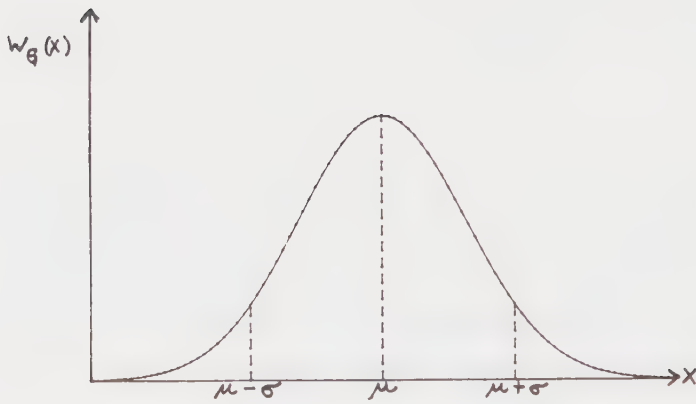


Abb. 2: Gauß'sche Normalverteilung mit Mittelwert μ
und Standardabweichung σ

Abschließend sei noch erwähnt, daß nach Abschn. 1.1.5.6. die Schiefe der Gaußverteilung gleich Null ist,

$$\text{Skew}_G = 0 \quad (1.30)$$

da Symmetrie bezüglich $x = \mu$ vorliegt.

Für die Curtosis gilt:

$$\text{Curt}_G = 0 \quad (1.31)$$

In Abschn. 1.1.5.7. wurde erwähnt, daß die Curtosis gerade so definiert wurde, daß (1.31) gilt. Die Gaußverteilung ist also gemäß Gl. (1.16) eine mesokurtische Verteilung.

1.2.4.2. Binomialverteilung

Interessiert man sich für die Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei der wiederholten Durchführung eines Experimentes ein bestimmter Punkt $\vec{r} \in A \subset \Omega$ genau x -mal besetzt wird, dann führt dies auf die sog. Bernoulli- oder Binomialverteilung. Es muß dabei allerdings gewährleistet sein, daß alle Ausführungen des Experimentes unabhängig voneinander sind und die Wahrscheinlichkeit, daß $\vec{r} \in A$ besetzt wird, bei jeder Durchführung dieselbe ist.

Sei nun die Wahrscheinlichkeit, daß bei einem Experiment $\vec{r} \in A$ besetzt wird gleich p , dann ist nach Abschn. 1.1.3. die Wahrscheinlichkeit, daß $\vec{r} \in A$ nicht besetzt wird, gleich $1 - p$.

Führt man das Experiment n -mal aus, dann ist wegen der gegenseitigen Unabhängigkeit der einzelnen Ausführungen (s. Axiom 5 in Abschn. 1.1.2.) die Wahrscheinlichkeit, daß $\vec{r} \in A$ x -mal eintritt, gleich p^x , diejenige, daß bei den übrigen $n - x$ Durchführungen $\vec{r} \notin A$ nicht eintritt, gleich $(1 - p)^{n-x}$, und diejenige, daß beides geschieht, gleich $p^x \cdot (1 - p)^{n-x}$.

Nun gibt es $\binom{n}{x} = \frac{n!}{x! (n-x)!}$ Möglichkeiten, aus n Durchführungen x auszuwählen. Die Wahrscheinlichkeit, daß $\vec{r} \in A$ bei n unab-

hängigen Ausführungen genau x -mal eintrifft, ist dann also

$$w_B(p, x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \quad (1.32)$$

Dies ist die Wahrscheinlichkeitsdichte w_B der Binomial- oder Bernoulliverteilung. Der zugehörige Merkmalraum $\mathcal{W}$ ist in diesem Fall die Menge aller natürlichen Zahlen: $\mathcal{W} = \{x \mid x \in \mathbb{N} \wedge x \leq n\}$. Die Verteilung (1.32) ist also diskret.

Für spätere Anwendungen ist es vorteilhaft, auf eine kontinuierliche Verteilung überzugehen. Dazu muß man den Binomialkoeffizienten $\binom{n}{x}$ mit Hilfe der Euler'schen Gammafunktion $\Gamma(x)$ auf beliebige reelle Zahlen ausdehnen. Dies geschieht mit Hilfe der fundamentalen Eigenschaften der Gammafunktion:

$$\left. \begin{aligned} \text{Für } x \in \mathbb{R} \quad \text{gilt} \quad \Gamma(x+1) &= x \Gamma(x) \\ \Gamma(1) &= 1 \\ \Gamma(x+1) &= x! \end{aligned} \right\} \quad (1.33)$$

Dann geht der Binomialkoeffizient $\binom{n}{x}$ über in

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x! (n-x)!} = \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(x+1) \cdot \Gamma(n-x+1)} \quad (1.34)$$

Die Binomialverteilung nimmt somit folgende Form an

$$w_B(x) = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} = \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(x+1) \Gamma(n-x+1)} p^x (1-p)^{n-x} \quad (1.35)$$

wobei jetzt der Merkmalraum $\mathcal{W}$ alle positiven reellen Zahlen $\leq n$ umfaßt: $\mathcal{W} = \{x \mid x \in \mathbb{R} \wedge 0 \leq x \leq n\}$

Zur Berechnung von charakteristischen Größen der Binomialverteilung ist es am einfachsten, die momenterzeugende Funktion von Abschn. 1.1.6. zu benutzen. Diese ist gleich dem Erwartungswert von $\exp(t \cdot x)$:

$$G(t) := \langle \exp(t \cdot x) \rangle$$

Für die Bernoulliverteilung erhält man mit $q = 1 - p$:

$$G(t) = (pe^t + q)^n \quad (1.36)$$

Nach Gl. (1.20) ist der Mittelwert gegeben durch

$$G'(0) = \left. \frac{d}{dt} G(t) \right|_{t=0} = n \cdot p$$

Es ist also

$$\langle x \rangle_B = n \cdot p \quad (1.37)$$

Zur Berechnung der Varianz benutzt man die Identität (1.10) von Abschn. 1.1.5.2.:

$$\langle (x - \langle x \rangle_B)^2 \rangle_B = \langle x^2 \rangle_B - \langle x \rangle_B^2$$

Die Größe $\langle x^2 \rangle_B$ läßt sich wieder mit Hilfe der Gl. (1.20) bestimmen, so daß man letztlich für die Varianz folgenden Ausdruck bekommt

$$\langle (x - \langle x \rangle_B)^2 \rangle_B = n \cdot p \cdot q \quad (1.38)$$

Auf ganz analoge Weise erhält man für die Schiefen nach Abschnitt 1.1.5.6.:

$$\text{Skew}_B = \frac{2p^2 - 3p + 1}{9\sqrt{npq}} \quad (1.39)$$

Da die Berechnung der Kurtosis ausgesprochen umständlich und aufwendig ist, wird auf sie verzichtet.

Nach Gl. (1.39) ist also die Bernoulliverteilung, ganz im Gegensatz zur Gaußverteilung, im allgemeinen keine symmetrische Verteilung mehr.

Dies sieht man auch anhand von Abb. 3, in der einige Binomialverteilungen für verschiedene Werte von p und n aufgetragen sind.

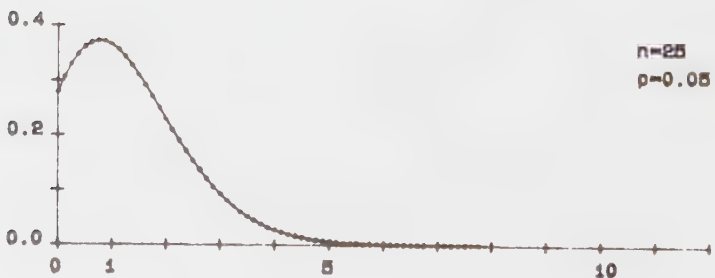
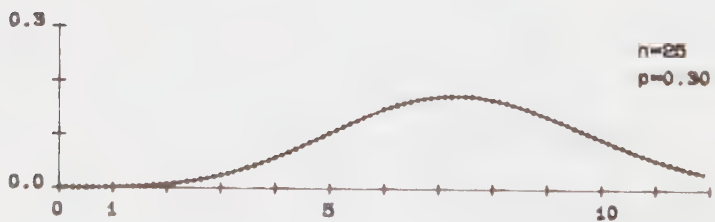
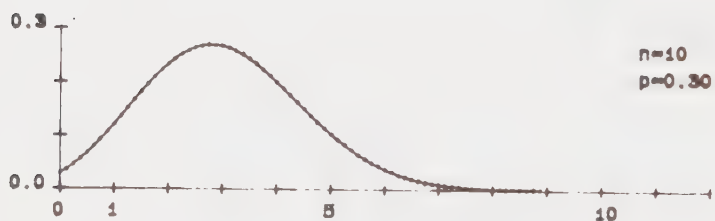
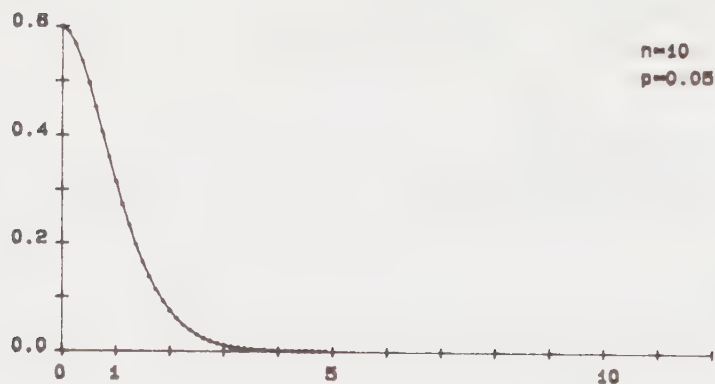


Abb. 3 Bernoulliverteilungen für verschiedene Werte von n und p

1.2.4.3. Poisson-Verteilung

Sind die Ereignisse eines Experimentes Bernoulli-verteilt und ist die Wahrscheinlichkeit p bei der Einzelausführung klein, die Gesamtzahl der Durchführungen n jedoch sehr groß, dann geht die Bernoulliverteilung in die sog. Poissonverteilung über, die durch folgenden Ausdruck gegeben ist:

$$W_P(x) = \frac{\mu^x}{x!} e^{-\mu} \quad (1.40)$$

Zur Berechnung der charakteristischen Größen benützt man am zweckmäßigsten wieder die entsprechende momenterzeugende Funktion, die im Falle der Poissonverteilung folgende Gestalt hat:

$$G(t) = e^{-\mu} e^{\mu e^t} \quad (1.41)$$

Den Mittelwert $\langle x \rangle$ erhält man nach Gl. (1.20) durch das Nullsetzen der ersten Ableitung von $G(t)$ nach t :

$$\langle x \rangle_P = \left. \frac{d}{dt} G(t) \right|_{t=0} = \mu e^t G(t) \Big|_{t=0} = \mu$$

Der Mittelwert ist also gleich dem Parameter μ in Gl. (1.40):

$$\langle x \rangle_P = \mu \quad (1.42)$$

Zur Bestimmung der Varianz benützt man wieder die Identität (1.10) und bekommt

$$\langle (x - \langle x \rangle_P)^2 \rangle_P = \mu \quad (1.43)$$

Mittelwert und Varianz der Poissonverteilung sind also gleich.

Die Schiefe berechnet man genauso wie bei der Bernoulliverteilung; die einfache Rechnung ergibt:

$$\text{Skew}_P = \frac{1}{\sqrt{\mu}} \quad (1.44)$$

Wie aus (1.44) hervorgeht, ist die Schiefe immer positiv und strebt mit wachsendem μ gegen Null; d.h. für große Werte von μ wird die Poissonverteilung immer symmetrischer. Dies ist in Abb. 4, in der Poissonverteilungen mit verschiedenen Mittelwerten dargestellt sind, deutlich erkennbar.

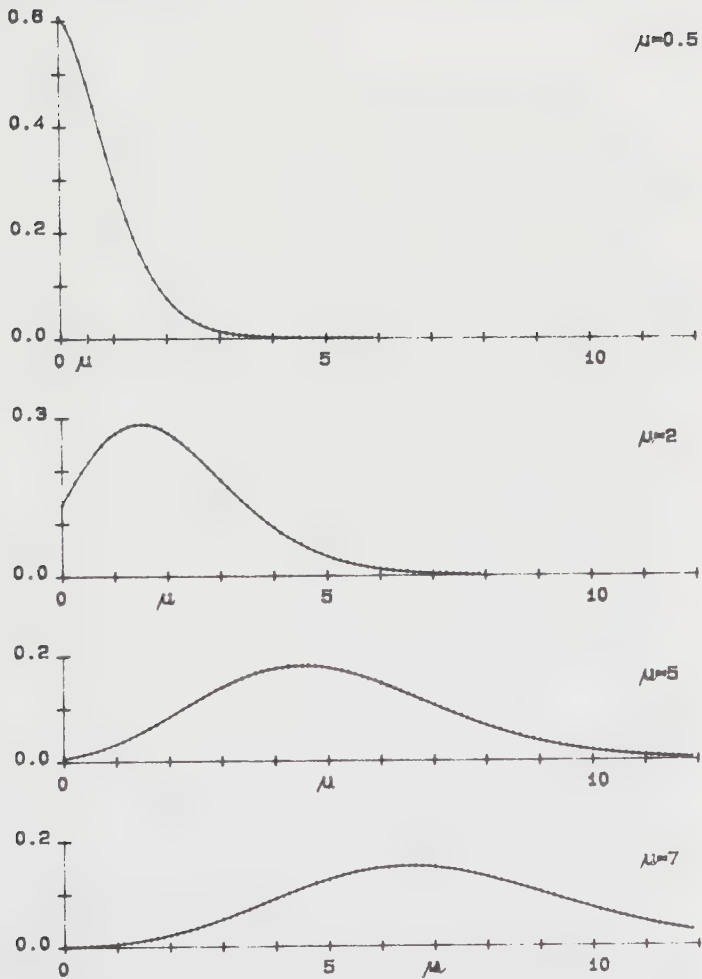


Abb.4: Poissonverteilungen $w_p(x)$ (1.40) für verschiedene Mittelwerte μ

2. Anwendungen morphometrischer Untersuchungen in der Myopathologie

2.1. Bisherige Methoden

Die morphometrische Analyse der Größe und Form von Muskelfasern, eingeführt 1937 von Wohlfahrt (77), zeigt die Veränderungen in der Größe verschiedener Muskelfasern und hat daher fundamentale Bedeutung für die Interpretation von Muskelbiopsien (Schwalbe und Mayeda (67), Halban (34), Dubowitz (18)). Gewöhnlich ist es möglich, durch einfache Betrachtung der Biopsie unter dem Mikroskop eine gewisse Vorstellung dieser Größenveränderungen zu bekommen. Eine weitaus, genauere Methode, diese Veränderungen festzustellen, besteht natürlich darin, die Muskelfaserquerschnitte zu vermessen und die Meßergebnisse als Verteilung in Form eines Histogramms aufzutragen.

Solche Verteilungen wurden zunächst nur in wenigen Fällen und ohne histochemische Faserdifferenzierung ermittelt, d.h. nicht getrennt für die beiden Fasertypen. So finden 1955 Cöers (14) und Feinstein (28) unimodale Faserverteilungskurven bei gesunden Erwachsenen. Greenfield (33) und Sissons (70) beschreiben die breite Streuung der Muskelfasergröße in einem gegebenen normalen Muskel. Auch Reske-Nielsen et al. (63) finden eine beträchtliche Variabilität im Mittelwert der Querschnittsfläche von Muskelfasern.

Aber erst nach Einführung eines histochemisch definierten Zwei-Faser-Typen-Systems durch Dubowitz und Pearse (19) im Jahre 1960, basierend auf der reziproken Beziehung zwischen der Aktivität der Phosphorylase und derjenigen verschiedener oxidativer Enzyme und dessen Bestätigung durch Engel (22) im Jahre 1962 auf der Grundlage der heute allgemein angewandten myofibrillären ATPase, begann die systematische Vermessung der Muskelfaserquerschnitte getrennt für die beiden Fasertypen, ihre Veranschaulichung in Form von Histogrammen und in wenigen Fällen auch eine gewisse Formanalyse der entsprechenden Histogramme.

Fenichel (30) untersuchte 1963 die Größe von Muskelfasern in foetalen Muskeln und bei kleinen Kindern, indem er die Häufigkeitsverteilungskurven der Muskelfaserdurchmesser analysierte. Er fand schiefe Kurven in 53 % und bimodale Verteilungen in 23 % der Fälle.

Eine symmetrische Verteilung fand er nur bei 24 %. Bimodale Verteilung und Asymmetrie wurde dem Vorhandensein der großen Wohlfahrt'schen (77) B-Fasern zugeschrieben.

Die klassischen Arbeiten zur histographischen Analyse menschlicher Muskelbiopsien unter Berücksichtigung der beiden Fasertypen stammen von Brooke und Engel aus dem Jahre 1969. In einer Reihe von Publikationen (5, 6, 7, 8) konstruierten und analysierten sie die Histogramme der zwei Fasertypen bei einem Normalkollektiv und bei verschiedenen Gruppen von Krankheiten. Als Maß für die Fasergröße benützten sie den kleinsten Faserdurchmesser (s. Abschn. 3). Die Verteilung dieser Durchmesser stellten sie als Histogramm in Form eines Häufigkeitspolygons dar. Durch Summation der Einzelhistogramme einer Gruppe bildeten sie ein Megahistogramm, als ob alle Biopsien dieser Gruppe von einem einzigen, allerdings hypothetisch zusammengesetzten Muskel stammten. Auf diese Weise bekamen sie nicht das einfache arithmetische Mittel für den durchschnittlichen Durchmesser in einer Gruppe und die Standardabweichung dieser Durchmesser, sondern die entsprechenden gewichteten Größen. Mit Hilfe dieser Parameter und der zugehörigen Megahistogramme waren sie in der Lage, verschiedene Krankheitsgruppen miteinander zu vergleichen. Beim Studium der neurogenen Muskelatrophien jedoch stießen sie auf schiefe Histogramme mit mehreren Häufigkeitsgipfeln, die sich durch Mittelwert und Standardabweichung allein nicht mehr hinreichend beschreiben lassen. Deshalb führten sie, mehr oder minder willkürlich, für jeden Fasertyp zwei Faktoren ein, um ein Maß für die sehr großen und sehr kleinen Fasern zu bekommen. Diese Faktoren nannten sie zweckmäßigerweise Hypertrophie- und Atrophiefaktoren. Wie man diese Faktoren bestimmen kann, haben sie in ihrer zweiten Publikation (6), in der sie die neurogenen Muskelkrankheiten behandeln, ausführlich beschrieben.

Mit Hilfe dieser Faktoren ordneten sie jeder individuellen Biopsie vier Parameter zu, je nachdem, ob der Atrophie- bzw. Hypertrophiefaktor erhöht oder erniedrigt war, verglichen mit dem Normalkollektiv. Anhand dieses Atrophie-Hypertrophiemusters suchten sie dann, die unbekannte Einzelbiopsie einer der bekannten Krankheitsgruppen zuzuordnen, was ihnen mehr oder weniger gelang.

Auch in Standardbüchern über Muskelkrankheiten sind diese Faktoren erwähnt (s. z.B. (18), (39)).

Im selben Jahr, in dem Brooke und Engel ihre Arbeiten herausbrachten, erschienen eine Reihe weiterer wichtiger Publikationen zur quantitativen Analyse von Muskelbiopsien, nachdem ein Jahr zuvor Adams et al. (1) die Bedeutung der quantitativen Beurteilung pathologischer Veränderungen in Muskelbiopsien herausgestellt hatten. Um jedoch pathologische Veränderungen und speziell den Grad von Atrophie oder Hypertrophie der verschiedenen histochemischen Fasertypen quantitativ erfassen zu können, ist es nötig, mehr Information über den normalen Muskel zu bekommen. Deshalb untersuchten Edström und Nyström (20) Muskelbiopsien von 19 freiwilligen Normalpersonen. Getrennt für die roten (Typ I) und die weißen (Typ II) Fasern ermittelten sie den Mittelwert der Faserfläche und die zugehörige Standardabweichung. Ferner bildeten sie den Quotienten aus den Mittelwerten der Fläche beider Fasertypen. Da sie beträchtliche Unterschiede in der Größe zwischen roten und weißen Fasern in mehreren Biopsien fanden, führten sie das Produkt aus mittlerer Fläche eines bestimmten Fasertyps und dem prozentualen Anteil der Fasern dieses Typs an der gesamten Biopsie ein. Dieses Produkt nannten sie "relative totale Fläche". Der Quotient zwischen der relativen totalen Fläche für weiße und rote Fasern liefert ein einfaches numerisches Maß für die relative Zusammensetzung eines Muskels aus beiden Fasertypen. Auch Reniers, Martin und Joris (62) erkannten die Notwendigkeit einer quantitativen Beschreibung von normalen und pathologisch veränderten Muskelbiopsien. Deshalb untersuchten sie bei 8 normalen und 17 pathologischen Muskeln die Verteilung, das numerische Verhältnis und die Größe der Typ I und Typ II Fasern. Als Maß für die Größe nahmen auch sie die Faserfläche. Die zugehörigen Flächenhäufigkeitsverteilungen stellten sie zwar in Form von Histogrammen dar, analysierten diese jedoch nur qualitativ, indem sie bestimmte Charakteristika der Verteilungskurven durch die bei verschiedenen Muskelkrankheiten typischen Faserverschiebungen erklärten. Eine quantitative, statistische Formanalyse der Häufigkeitsverteilungskurven von Muskelfaserquerschnittsflächen führten Reske-Nielsen et al.

(63) bei Muskelbiopsien von fünf freiwilligen Studenten durch, jedoch ohne histochemische Faserdifferenzierung. Von den Querschnittsflächen berechneten sie den Mittelwert, die Standardabweichung und den Median. Da die meisten Verteilungskurven etwas asymmetrisch waren, wollten sie die Abweichung von der Normalverteilung quantitativ erfassen. Deshalb bestimmten sie zusätzlich die Schiefe und die Kurtosis (s. Abschn. 1 Gl. (1.14) und Gl. (1.15)) nach Fisher (32), ohne die entsprechenden Werte zahlenmäßig anzugeben. Sie stellten fest, daß trotz der offensichtlichen Irregularität der Histogramme, keine Heterogenität der Population vorliegt, und alle Histogramme unimodalen, in der Regel logarithmisch-normalen Verteilungen entsprechen. Auch Johnson et al. (40) fanden, daß im normalen Muskel die Fasergröße unimodal verteilt ist, wobei sie als Größenmaß den Durchmesser und nicht die Fläche nahmen. Als normalen Muskel verwendeten sie Autopsiematerial einer früheren Untersuchung zur Fasergröße und Faserverteilung beim menschlichen Muskel (Polgar et al. (55), Johnson et al. (41)). Sie berechneten Mittelwert und Variationskoeffizient (s. Gl. (1.12)) der Faserdurchmesser und gaben ein Maß für die räumliche Verteilung der Fasertypen innerhalb der Biopsie an, indem sie das Konzept der "eingeschlossenen Faser" von Jennekens, Tomlinson und Walton (38) benutzten. Unter einer eingeschlossenen Faser versteht man eine solche, die vollständig von Fasern des eigenen Typs umgeben ist. Die räumliche Anordnung der Fasertypen spielt eine große Rolle bei Denervation und Reinnervation (Engel (22)), weil es dabei zu einem uniformen "fibre type grouping" (s. z.B. Dubowitz (18)) kommt. Da Johnson et al. den normalen Muskel mit demjenigen bei neuromuskulären Krankheiten verglichen, legten sie auf die räumliche Faserverteilung großen Wert, wobei sie diese mit Hilfe der Anzahl der eingeschlossenen Fasern erfaßten. Diese Zahl ermöglicht es, jede Abweichung von der normalen, statistisch zufälligen Anordnung der Fasertypen zu entdecken.

Die weite Verbreitung leistungsstarker Rechner in letzter Zeit hat schließlich dazu geführt, daß in den neueren Veröffentlichungen neben der systematischen Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizienten der Fasergröße auch Maßzahlen für die Form der Muskelfasern bestimmt wurden. (Tosi u. Jerusalem (75), Pongratz (56),

Schmidt-Achert (65), Cornelisse et al. (16)). Während Schmidt-Achert (65) einen Formfaktor benutzte, der sich bis auf einen Faktor aus dem Quotienten zwischen Fläche und Umfangsquadrat errechnet, verwendeten Cornelisse et al. (16) den Quotienten aus dem Umfang und der Quadratwurzel der Fläche. Die Kalibervariationen stellten einige Autoren (Erbslöh u. Ziegler (26), Suchenwirth et al. (74), Pongratz (56), Schmidt-Achert (65)) in Anlehnung an Brooke u. Engel (5) in Form von Megahistogrammen dar, jedoch im Gegensatz zu letzteren Autoren benutzten sie dazu das sog. Wahrscheinlichkeitsnetz, in dem die Gauß'sche Normalverteilung die Form einer Geraden annimmt. Pongratz und Mitarbeiter werteten mit Hilfe dieser speziellen Darstellungsweise in einer Reihe von Publikationen ((56), (57), (58), (59), (60)) systematisch Muskelbiopsien verschiedener Krankheitsgruppen aus.

2.2. Eigene weiterführende Methodik

2.2.1. Problemstellung

Fast allen bisherigen Untersuchungen und Arbeiten zur Morphometrie des Muskels ist gemeinsam, daß sich ihre Ergebnisse immer auf bestimmte Gruppen von Muskelkrankheiten beziehen, daß aber der Histometrie der einzelnen, individuellen Biopsie, speziell dem Histogramm des Einzelfalles relativ wenig diagnostische Bedeutung zugemessen wurde. Dies kommt daher, daß, von den seltenen, schon erwähnten, Ausnahmen abgesehen, keine systematische und quantitative Formanalyse des Einzelhistogrammes durchgeführt und die Einzelbiopsie nicht durch die systematische Zuordnung typischer Parameter morphometrisch charakterisiert wurde.

Da das Ziel der vorliegenden Arbeit gerade darin besteht, Aussagen über die diagnostische Wertigkeit der Morphometrie und des dazugehörigen Histogramms im Einzelfall zu gewinnen, soll in den folgenden Abschnitten mit Hilfe der im ersten Kapitel erwähnten statistischen Methoden eine quantitative Analyse der Flächenhäufigkeitsverteilungen menschlicher Muskelfasern dargestellt sowie eine morphometrische Charakterisierung der Einzelbiopsie durch einen Satz von Parametern

durchgeführt werden. Diese quantitative Erfassung gewisser Normabweichungen in einer Biopsie soll die rein optisch oft schwierige Abgrenzung des Normalbefundes von einem nur minimal unspezifisch veränderten Skelettmuskel erleichtern, indem sie eine morphometrische Bestätigung der Gruppe der unauffälligen Biopsien ermöglicht. Ferner muß selbstverständlich der Ausprägungsgrad der morphologischen Veränderungen auch morphometrisch zum Ausdruck kommen, d.h. bei einer stark pathologisch veränderten Biopsie müssen die kennzeichnenden Parameter stark von ihren definierten Normbereichen abweichen.

Die morphologisch festzustellende Überlappung sowohl der stark als auch der nur gering ausgeprägten Befunde (Pongratz (56)) soll anhand einer quantitativen Formanalyse der Flächenhistogramme beider Fasertypen auch morphometrisch gezeigt werden. Schließlich muß die Myometrie einen gezielten diagnostischen Beitrag bei bestimmten Muskelkrankungen liefern, die durch metrische Besonderheiten definiert sind.

2.2.2. Histometrie und Statistik

Wie schon eingangs erwähnt, steht im Vordergrund der Histometrie der Muskelbiopsien die Bestimmung der Muskelfasergröße. Welchen Parameter man für diese Größe heranzieht und wie man diesen praktisch mißt, ist ausführlich in Abschnitt 3 behandelt. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die Fläche der Muskelfaserquerschnitte verwendet.

Will man die Verteilung der Flächenmaßzahlen ermitteln, so muß man nach Abschn. 1.2.3.1. sehr viele Flächen vermessen und die relative Häufigkeit ermitteln. Im folgenden wird aber der Einfachheit halber nicht die relative, sondern die absolute Häufigkeit benutzt. Um diese in eine übersichtliche Darstellung zu bringen, muß man den Merkmalraum strukturieren und in Klassen zerlegen. Da es sich um eindimensionale Verteilungen handelt, besteht eine Klasse aus einem Intervall, dessen Länge man festlegen muß. Nach eingehenden Untersuchungen von Pongratz et al. (56) hat sich bei den Muskelbiopsien Erwachsener eine Klassenbreite von $250 \mu\text{m}^2$ hervorragend bewährt. Auf die Problematik der Klassenbreitenbestimmung bei Kindern wird an späterer

Stelle eingegangen (s. Abschn. 2.2.5.).

Trägt man nun, getrennt für die beiden Fasertypen, die gemessenen absoluten Häufigkeiten über dem strukturierten Merkmalraum auf, so erhält man im Normalfall Verteilungen, wie sie in Abb. 5 dargestellt sind. Wie man sieht und wie allgemein in der Literatur beschrieben und akzeptiert (s. z.B. die eingangs zitierten Autoren), handelt es sich um unimodale Verteilungen, die annähernd die Form einer Gaußverteilung (s. Abschn. 1.2.4.1.) haben. Es liegt also nahe, jedem Histogramm eine ideale Gaußverteilung zuzuordnen, und die Abweichungen der Häufigkeiten von dieser Idealkurve zu berechnen, deren Summe bei der Gruppe der Normalfälle am kleinsten sein sollte. Zur Berechnung der Normalverteilung nach Gl. (1.26) ist es außerordentlich vorteilhaft, im Merkmalraum eine lineare Variablentransformation nach Abschn. 1.1.7. durchzuführen, um von den großen Flächenmaßzahlen auf einfachere, dimensionslose Zahlen überzugehen.

2.2.2.1. Lineare Transformation der Flächenmaßzahlen auf einfache, dimensionslose Zahlen

Eine eindimensionale lineare Variablentransformation kann man nach Gl. (1.21) in folgender Form schreiben:

$$X'_i = c_1 X_i' + c_2 \quad \begin{matrix} 0 \neq c_1 \in \mathbb{R} \ni c_2 \\ i_1 = 1, 2, \dots, N \end{matrix}$$

Auflösung nach X_i' ergibt:

$$X_i' = \frac{X_i - c_2}{c_1}$$

wobei x_1 irgendeine der Klassenmitten eines Flächenhistogramms und N die Anzahl der Klassen sei.

Setzt man nun c_1 gleich der Klassenbreite und $c_2 = -\frac{c_1}{2}$, dann gilt:

$$X_i' = \frac{X_i}{c_1} + \frac{1}{2} \quad (2.1)$$

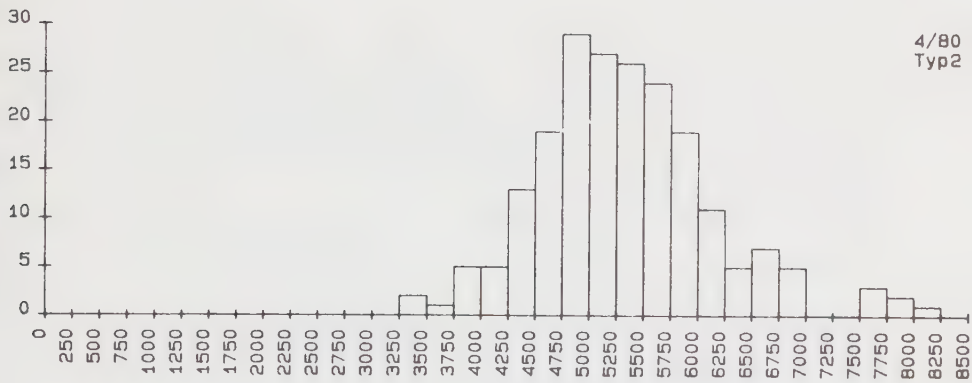
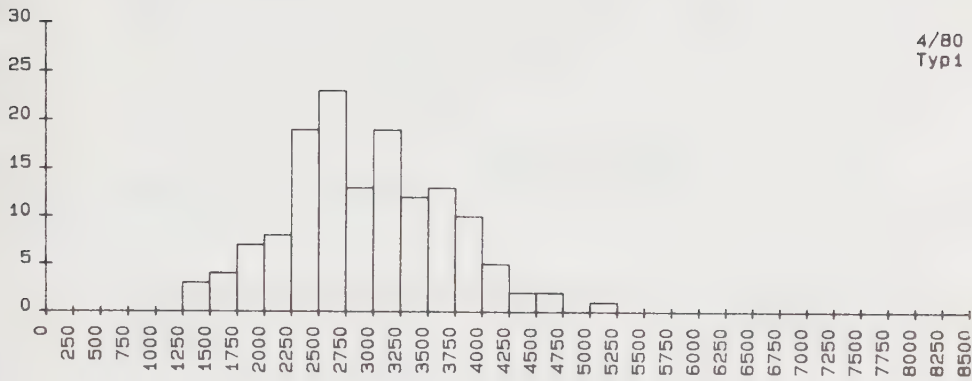


Abb. 5 Flächenhäufigkeitsverteilungen der beiden Fasertypen bei einer normalen, unauffälligen Muskelbiopsie. Aufgetragen ist die absolute Häufigkeit gegen die Faserfläche in μm^2 .

Da sich ferner die Klassenmitten x_i als ungeradzahlige Vielfache der halben Klassenbreite darstellen lassen:

$$x_i = (2i-1) \cdot \frac{1}{2} c, \quad i = 1, \dots, N$$

erhält man, eingesetzt in (2.1):

$$\begin{aligned} x'_i &= \frac{1}{2}(2i-1) + \frac{1}{2} \\ \leadsto \quad \underline{x'_i} &= i \end{aligned} \quad (2.2)$$

Die i -te Klassenmitte transformiert sich somit auf die einfache, natürliche Zahl i .

2.2.2. Berechnung charakteristischer Größen mit Hilfe der transformierten Klassenmitten

Die beiden Histogramme der Abb. 5, bei denen den Klassenmitten x_i die absoluten Häufigkeiten $F(x_i)$ zugeordnet sind, gehen durch die Transformation (2.1) in Histogramme über, bei denen die Zuordnung $i \mapsto F(i)$ besteht. Die transformierten Histogramme sind in der Abb. 6 oben zu sehen.

2.2.2.1. Berechnung des Mittelwertes μ

Da die vorliegenden Histogramme diskrete Verteilungen darstellen, geht Gl. (1.8) über in

$$\begin{aligned} \mu &= \sum_{i=1}^N x_i w(x_i) \\ \text{wegen } w(x_i) &= \frac{F(x_i)}{\sum_{i=1}^N F(x_i)} \quad (2.3) \text{ und } W := \sum_{i=1}^N F(x_i) \quad (2.4) \end{aligned}$$

$$\text{ist} \quad \mu = \frac{1}{W} \sum_{i=1}^N x_i F(x_i) \quad (2.5)$$

Dies ist die Formel für den Mittelwert bei gruppierten Daten.

Eine einfache Überlegung zeigt, daß für den transformierten Mittelwert μ' gilt:

$$\mu' = \frac{1}{W} \sum_{i=1}^N i \cdot F(i) \quad (2.6)$$

2.2.2.2.2. Berechnung von Varianz σ^2 , Standardabweichung σ und Variationskoeffizienten V

Analog wie beim Mittelwert ergibt sich aus Gl. (1.9) für die Varianz

$$\sigma^2 = \frac{1}{W} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2 F(x_i) \quad (2.7)$$

entsprechend für die transformierte Varianz σ'^2 :

$$\sigma'^2 = \frac{1}{W} \sum_{i=1}^N (i - \mu')^2 F(i) \quad (2.8)$$

Die zugehörigen Standardabweichungen erhält man nach Gl. (1.11), den Variationskoeffizienten V nach Gl. (1.12)

2.2.2.2.3. Berechnung von Schiefe und Curtosis

Auf ähnliche Weise wie oben gewinnt man die entsprechenden Formeln für die Schiefe Skew und die Curtosis Curt gemäß den Gl. (1.14) und (1.15):

$$\text{Skew}' = \frac{1}{\sigma^3} \cdot \frac{1}{W} \sum_{i=1}^N (i - \mu')^3 F(i) \quad (2.9)$$

$$\text{Curt}' = \frac{1}{\sigma^4} \cdot \frac{1}{W} \sum_{i=1}^N (i - \mu')^4 F(i) - 3 \quad (2.10)$$

2.2.3. Bestimmung der zu einem Histogramm gehörigen Normalverteilung

Im folgenden werden nur noch Histogramme H in ihrer transformierten Form: $i \xrightarrow{H} F(i)$ betrachtet und bei den transformierten, mit Strichen gekennzeichneten, charakteristischen Größen die Striche weggelassen: $\mu' = \mu$ usw.

Da nach Gl. (2.6) und Gl. (2.8) jedem Histogramm H ein Mittelwert μ und eine Standardabweichung σ zugeordnet werden kann, existiert nach Gl. (1.26) eine eindeutig bestimmte Normalverteilung $w_G(x)$ für jedes H . Weil es sich aber im vorliegenden Fall nicht um relative, sondern um absolute Häufigkeiten handelt, kann man $w_G(x)$ in der Form von Gl. (1.26) nicht so ohne weiteres verwenden, sondern man muß zunächst in Analogie zu Gl. (2.3) mit der Summe W der absoluten Häufigkeiten multiplizieren:

$$W_G(x) = W \cdot w_G(x) \implies w_G(x) = \frac{1}{W} W_G(x)$$

Sei nun i_1 die kleinste und i_N die größte Klasse von H , dann muß nach Gl. (1.6) für die Wahrscheinlichkeit $W(x \in [i_1, i_N])$, daß eine Faserfläche im Histogramm liegt, gelten:

$$W(x \in [i_1, i_N]) = \sum_{i=i_1}^{i_N} w(i) = \frac{1}{W} \sum_{i=i_1}^{i_N} F(i) = 1$$

Dies muß auch für die zugeordnete Normalverteilung $w_G(x)$ gelten:

$$W(x \in [i_1, i_N]) = \int_{i_1}^{i_N} \frac{1}{W} W_G(x) dx = 1, \quad x \in [i_1, i_N]$$

Das ist aber offensichtlich nur möglich, wenn $w_G(x)$ die folgende Gestalt hat:

$$W_G(x) = \frac{W}{\gamma} w_G(x) \quad \text{mit} \quad \gamma = \int_{i_1}^{i_N} w_G(x) dx \quad (2.11)$$

Ausgeschrieben hat die zu einem Histogramm $H: i \mapsto F(i)$ gehörige Normalverteilung $W_G(x)$ folgende Form:

$$W_G(x) = \frac{\sum_{i_1}^{i_N} F(i)}{\int_{i_1}^{i_N} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) dx} \cdot \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.12)$$

In der Abb. 6 oben sind die zu den transformierten Histogrammen gehörigen Normalverteilungen eingezeichnet.

Offensichtlich hat $W_G(x)$ die Eigenschaft:

$$\int_{i_1}^{i_N} W_G(x) dx = \sum_{i_1}^{i_N} F(i) = W$$

2.2.2.4. Berechnung der Summe der Abweichungen eines Histogramms von der zugehörigen Normalverteilung

Wie schon in der Einleitung von Kapitel 2.2.2. berichtet, ist die Summe der Abweichungen der absoluten Häufigkeiten von der zugeordneten idealen Normalverteilung $W_G(x)$ von Gl. (2.12) ein Maß dafür, wie und wie stark ein gegebenes Histogramm von der Gaußverteilung abweicht. Sei nun ein Histogramm $H: i \mapsto F(i)$ gegeben. Die Summe a der absoluten Beträge der Abweichungen berechnet sich dann folgendermaßen:

$$a = \sum_{i=i_1}^{i_N} |F(i) - W_G(i)| \quad (2.13)$$

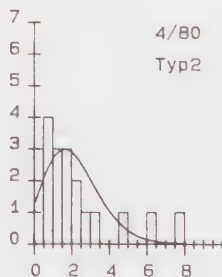
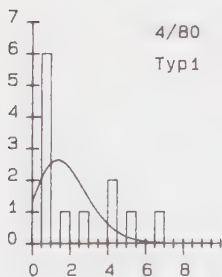
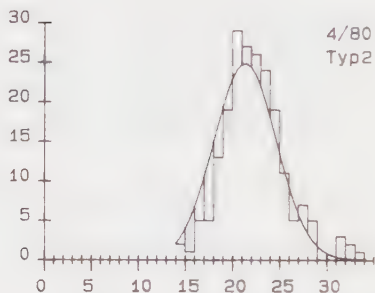
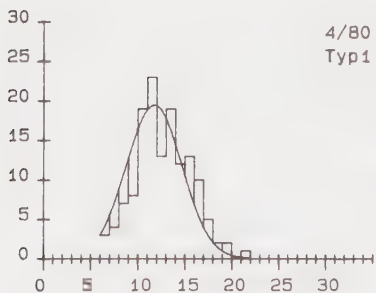
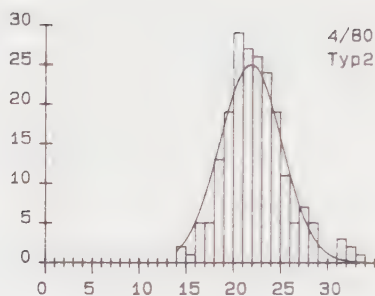
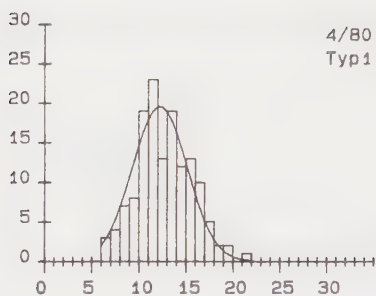


Abb. 6

obere Reihe: transformierte Histogramme und zugehörige Normalverteilungen nach Gl. (2.12) einer unauff. Muskelbiopsie
mittl. Reihe: Abweichungen von der Normalverteilung
untere Reihe: Histogramme der Abweichungen und zugehörige Binomialverteilungen.

$$\text{Da die } a(i) = \left| F(i) - W_G(i) \right| \quad i = i_1, i_1 + 1, \dots, i_N \quad (2.14)$$

selbst eine Verteilung bilden, lassen sich, wie im Abschn. 2.1.2., charakteristische Größen wie Mittelwert, Varianz v, Standardabweichung, Schiefe und Curtosis auf analooge Weise berechnen.

Wie sich später zeigt, kommt vor allem der Summe der Abweichungen a und der Varianz v zur Beschreibung der Form eines Histogramms besondere Bedeutung zu. Auf Grund des histochemisch definierten Zwei-Fasertypen-Systems gibt es zu jeder Muskelbiopsie zwei Histogramme und in-
folgedessen auch 2 x 2 charakteristische Zahlen, nämlich die Abweichungs-
summe a_{11} und die zugehörige Varianz v_{11} für Fasertyp 1 und entspre-
chend für Fasertyp 2 a_{12} und v_{12} .

Der einfacheren Schreibweise wegen seien diese vier Zahlen in folgen-
der Klammer zusammengefaßt:

$$\begin{bmatrix} a_{11} & v_{11} \\ a_{12} & v_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

wobei in der ersten Zeile die Zahlen des Typs 1 stehen, in der zweiten Zeile die entsprechenden Zahlen des Typs 2. Der Index 1 bezieht sich darauf, daß es sich um Abweichung und Varianz des ursprünglichen Histogramms von der zugehörigen Normalverteilung handelt. Im folgenden werden nämlich noch Abweichungen anderer Verteilungen betrachtet.

2.2.2.5. Eigenschaften der Verteilung der Abweichungen

Wie in Abschnitt 2.2.2.4. Gl. (2.14) gezeigt, bilden die Abweichungen $a(i) = \left| F(i) - W_G(i) \right|$ des ursprünglichen Histogramms $H : i \mapsto F(i)$ von seiner zugeordneten Normalverteilung $W_G(x)$ selbst wieder eine Verteilung $G : j \mapsto G(j)$, für die man wieder gemäß Abschn. 2.2.2.2. charakteristische Größen wie Mittelwert, Varianz usw. berechnen kann.

In Abb. 6 Mitte sind die Abweichungen von der Normalverteilung eingezeichnet. In der unteren Reihe derselben Abbildung sind die zugehöri-

gen Häufigkeitsverteilungen dargestellt, wobei die Abweichungen der Größe nach in Klassen der Breite 0,5 geordnet sind.

Wie sich später herausstellen wird, ist es zur Klassifikation der Histogramme sehr vorteilhaft, auch den Verteilungen der Abweichungen eine ideale, theoretische Kurve zuzuordnen. Diese Kurve kann nach der Abb. 6 unten nicht die Normalverteilung sein, da die Histogramme der Abweichungen ausgesprochen asymmetrisch sind, wobei offensichtlich die kleineren Abweichungen überwiegen. Die theoretischen Überlegungen, die zu dieser idealen Kurve führen, seien im folgenden kurz dargestellt.

2.2.2.5.1. Grundlegende Annahmen über die Verteilung der Abweichungen bei Normalfällen

Gegeben sei eine zu einer unauffälligen, normalen Muskelbiopsie gehörige Flächenhäufigkeitsverteilung $H : i \rightarrow F(i)$ eines der beiden Fasertypen. Die Summe der Abweichungen von der zugehörigen Normalverteilung sei nach (2.13) mit a bezeichnet.

Über die Verteilung dieser Summe a auf die N Klassen $i_1, \dots, i_N$ (s. Abb. 6 Mitte) seien folgende plausible Annahmen gemacht:

- α) Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Abweichung der Größe 1 bei irgendeiner der N Klassen vorkommt, ist, da keine Klasse vor der anderen ausgezeichnet ist, für alle Klassen gleich und somit nach Gl. (1.3) von Abschn. 1.1.3. gleich $\frac{1}{N}$.
- β) Die Verteilung der ganzen Summe a der Abweichungen auf die einzelnen Klassen kann man als die Verteilung von $a \cdot (1 \text{ Abweichung})$ auffassen. Dabei soll gewährleistet sein, daß jede einzelne Verteilung von der anderen unabhängig und die in α) erwähnte Wahrscheinlichkeit bei jeder Verteilung dieselbe ist.

Mit anderen Worten drücken die beiden Annahmen das aus, was man auch in Abb. 6 Mitte sieht, daß nämlich die Abweichungen in etwa gleichmäßig auf alle Klassen verteilt sind und keine Klasse vor der ande-

ren ausgezeichnet ist.

Nach Abschnitt 1.2.4.2. erhält man mit den beiden Annahmen $\alpha)$ und $\beta)$ über die Verteilung der Summe a auf die N Klassen gerade die Binomialverteilung $W_B(P, X)$ von Gl. 1.32). Da nach $\alpha)$ $P = \frac{1}{N}$ ist, erhält man nach Gl. (1.32):

$$W_B(x) = \binom{a}{x} \left(\frac{1}{N}\right)^x \left(1 - \frac{1}{N}\right)^{a-x} \quad (2.16)$$

wobei unter $\binom{a}{x}$ der Ausdruck von Gl. (1.34) zu verstehen ist, da a in der Regel keine ganze Zahl darstellt.

2.2.2.5.2. Bestimmung der zu einem Histogramm der Abweichungen gehörigen Binomialverteilung

Wie bereits zu Beginn von Abschn. 2.2.2.5. erwähnt, bilden die Abweichungen a (i) des ursprünglichen Histogramms $H : i \mapsto F(i)$ selbst wieder eine Verteilung $G : j \mapsto G(j)$, indem man die a (i) der Größe nach in Klassen der Breite 0,5 ordnet und die sich ergebenden absoluten Häufigkeiten $G(j)$ als Histogramm darstellt. Diesem Histogramm G ist nun nach Abschn. 2.2.2.5.1. eine ideale, theoretische Binomialverteilung $W_B(x)$ nach Gl. (2.13) zuzuordnen. Da es sich aber wieder um absolute und nicht um relative Häufigkeiten handelt, kann man $W_B(x)$ in der Form von Gl. (2.13) nicht verwenden. In völliger Analogie zu Abschn. 2.2.1.3. läßt sich eine leicht modifizierte Binomialverteilung finden, die die gesuchte Form hat.

Ausgeschrieben hat die zu einem Histogramm $G : j \mapsto G(j)$ der Abweichungen gehörige Binomialverteilung $W_B(x)$ folgende Gestalt:

$$W_B(x) = \frac{\sum_{j=1}^{j_M} G(j)}{\int_{j_1}^{j_M} \binom{a}{x} \left(\frac{1}{N}\right)^x \left(1 - \frac{1}{N}\right)^{a-x} dx} \binom{a}{x} \left(\frac{1}{N}\right)^x \left(1 - \frac{1}{N}\right)^{a-x} \quad (2.17)$$

mit niedrigster Klasse j_1 und oberster j_M . $W_B(X)$ hat auch die Eigenschaft, daß

$$\int_{j_1}^{j_M} W_B(x) dx = \sum_{j_1}^{j_M} G(j)$$

In der Abb. 6 unten sind die Histogramme der Abweichungen und ihre zugehörigen Binomialverteilungen dargestellt. Wie man sieht, sind die Abweichungen mit brauchbarer Näherung binomialverteilt.

2.2.2.5.3. Berechnung der Summe der Abweichungen von der zugehörigen Binomialverteilung

Gegeben sei ein Histogramm $G : j \mapsto G(j)$ der Abweichungen. Das zugehörige, ursprüngliche Histogramm $H : i \mapsto F(i)$ stamme wieder von einem Normalfall. Die Summe a_2 der absoluten Beträge der Abweichungen von der Binomialverteilung berechnet sich analog zu Gl. (2.13) wie folgt:

$$a_2 = \sum_{j_1}^{j_M} |G(j) - W_B(j)|$$

Es lassen sich auch wieder charakteristische Größen der $a_2(j) = |G(j) - W_B(j)|$, wie die Varianz v_2 usw. berechnen.

Da nur die Summe der Abweichungen a_2 und die Varianz v_2 eine Rolle spielen, ordnen wir wieder wie in Abschn. 2.2.2.4. jeder Muskelbiopsie 2 x 2 charakteristische Zahlen zu, die in folgender Klammer zusammengefaßt seien:

$$\begin{bmatrix} a_{21} & v_{21} \\ a_{22} & v_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_2 & v_2 \\ a_2 & v_2 \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

wobei wieder in der ersten Zeile die Zahlen des Fasertyps 1 stehen, in der zweiten die entsprechenden Zahlen des Typs 2.

2.2.3. Festlegung der Normbereiche für verschiedene charakteristische Größen der Histogramme

Zur Festlegung der Normbereiche dienten 30 Muskelbiopsien, die einem Normalkollektiv von Patienten entstammen, die Schmidt-Achert in seiner Dissertation (65) als Normalfälle klassifiziert und als solche auch verwendet hat.

Es ist in der Medizin allgemein üblich (s. z.B. Cecil (13)), als Normbereich das Intervall $\mu \pm 2\sigma$ zu benutzen, wobei μ der Mittelwert und σ die Standardabweichung der entsprechenden Größe ist. Im folgenden ist immer dieses Intervall zugrunde gelegt.

2.2.3.1. Normbereiche für charakteristische Größen der ursprünglichen Flächenhäufigkeitsverteilungen (in transformierter Form)

Nomenklatur:

Summe der Abweichungen von der Normalverteilung nach Gl. (2.15) :	a_1
Entsprechende Varianz :	v_1
Variationskoeffizient :	v
Schiefte SKEW :	γ
Curtosis CURT :	δ
Mittelwert des Histogramms :	μ
Formfaktor * 1000 :	F

Die Normbereiche für diese Größen sind in der Tab. 3 zusammengestellt; angegeben ist zusätzlich der Mittelwert und die Standardabweichung der entsprechenden Größe. Der Tabelle entnimmt man die längst bekannte Tatsache, daß der Fasertyp 2 größer ist als der Fasertyp 1, ferner, daß die Schiefe und die Curtosis als einzige Größen stark streuen. Weiterhin erkennt man, daß sowohl die Abweichung a_1 als auch die Varianz v_1 für beide Fasertypen etwa gleich groß sind, was daher rührt, daß beide Typen annähernd normalverteilt sind.

Tab. 3 Normbereiche für char. Größen der ursprünglichen Histogramme

Größe	Normbereich		Mittelwert $\pm$ Stand.-Abw.	
	für Fasertyp 1	für Fasertyp 2	der Größe für Typ 1	für Typ 2
a_1	0,0 — 64,9	0,0 — 67,6	40,4 $\pm$ 12,2	43,5 $\pm$ 12,1
v_1	0,0 — 6,7	0,0 — 4,9	3,1 $\pm$ 1,8	2,4 $\pm$ 1,3
v	0,0 — 33,7	0,0 — 36,9	24,1 $\pm$ 4,8	25,2 $\pm$ 6,0
γ	-0,3 — +1,0	-0,6 — +1,0	0,34 $\pm$ 0,32	0,22 $\pm$ 0,38
δ	-1,0 — +1,4	-1,2 — +1,7	0,18 $\pm$ 0,61	0,28 $\pm$ 0,72
μ	9,7 — 21,7	9,4 — 32,6	15,7 $\pm$ 3,0	21,0 $\pm$ 5,2
F	718 — 837	684 — 833	777 $\pm$ 30	754 $\pm$ 37

2.2.3.2. Normbereiche für charakteristische Größen der Histogramme der Abweichungen

Nomenklatur:

Summe der Abweichungen von der

Binomialverteilung nach Gl. (2.18) : a_2

Entsprechende Varianz : v_2

Die Normbereiche für diese Größen sind in der Tab. 4 zusammengestellt; angegeben ist zusätzlich wieder der Mittelwert und die Standardabweichung der entsprechenden Größe. Wie man der Tab. 4 entnehmen kann, sind Abweichung a_2 und Varianz v_2 beim Fasertyp 2 deutlich größer als beim Fasertyp 1, was daher kommt, daß der Typ 2 nicht so ideal normalverteilt ist wie der Typ 1.

Tab. 4 Normbereiche für charakteristische Größen der Histogramme der Abweichungen

Größe	Normbereich		Mittelwert + Stand.-Abw.	
	für Fasertyp 1	für Fasertyp 2	der Größe für Typ 1	für Typ 2
a_2	0,0 — 16,2	0,0 — 22,0	$10,2 \pm 3,0$	$13,8 \pm 4,1$
v_2	0,0 — 1,0	0,0 — 2,4	$0,4 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,7$

2.2.4. Einfache Regel für die Zuordnung von paranormalen Werten der Summe a_1 der Abweichungen von der Normalverteilung

Der Mittelwert von a_1 sei mit μ_{a_1} und die Standardabweichung mit σ_{a_1} bezeichnet.

Wenn ein Wert von a_1 im Intervall $[\mu_{a_1} - \sigma_{a_1}, \mu_{a_1}]$, also paranormal, liegt, dann wird er noch zum Normbereich gerechnet, falls die Kurtosis γ positiv ist, und als pathologisch betrachtet, falls die Kurtosis negativ ist. Für die Einteilung der Histogramme in Abschn. 4 hat sich diese Regel als sehr brauchbar erwiesen. Sie ist plausibel, denn nach Abschn. 1.1.5.8. bedeutet eine negative Kurtosis eine ab-

geplattete, flache Verteilung, für welche die Abweichungssumme a_1 naturgemäß größer ist. Die Notwendigkeit dieser Regel resultiert aus der Tatsache, daß die Anzahl der Fasern oft nicht zur typischen Ausprägung der Form des Histogramms ausreicht und somit die Abweichung a_1 noch im Normbereich liegt, während die Curtosis schon die eigentliche, endgültige Gestalt der Verteilung andeutet. In Abschn. 4. werden noch Beispiele dafür gebracht, daß die Curtosis ein empfindlicher Parameter dafür ist, in welche Richtung sich die Form eines Histogramms verändert.

2.2.5. Zur Bestimmung der Klassenbreite von Flächenhäufigkeitsverteilungen bei Muskelbiopsien von Kindern

In den Abschn. 1.2.3.1. und 2.2.2. wurde deutlich, daß die Größe der Klassenbreite entscheidenden Einfluß auf die Form der Histogramme hat. Wählt man nämlich die Breite zu klein, dann fallen zu wenig Ereignisse in dieses Intervall des Merkmalraumes, und das Gesetz der großen Zahlen ist nicht mehr anwendbar. Die Verteilung selbst wird flach und sehr ausgedehnt. Eine zu große Klassenbreite dagegen vergrößert die Berechnung der Wahrscheinlichkeit und führt zu steilen, schmalen Verteilungen.

Bei Muskelbiopsien Erwachsener hat sich, wie schon in Abschn. 2.1. erwähnt, die von Pongratz et al. (60) eingeführte Klassenbreite von $250 \mu^2$ hervorragend bewährt.

Zur Konstruktion der Flächenhäufigkeitsverteilungen bei Muskelbiopsien von Kindern reicht eine einzige, standardisierte Klassenbreite leider nicht aus, da sich die Parameter der Muskelfasergröße, wie z.B. Fläche und Durchmesser, mit dem normalen Wachstum des Kindes verändern. Es ist daher notwendig, bis etwa zum 12. Lebensjahr für jedes Alter eine eigene Klassenbreite festzulegen, wobei diese einen bestimmten Bruchteil der durchschnittlichen Muskelfaserfläche der jeweiligen Altersstufe betragen muß. Unglücklicherweise existieren solche Durchschnittswerte nur für die Faserdurchmesser (s. Abb. 7), nicht dagegen für die Fläche der Muskelfasern. Deshalb muß man die Durchmesser auf Flächen umrechnen und die Klassenbreite bezüglich der entsprechenden Fläche bestimmen.

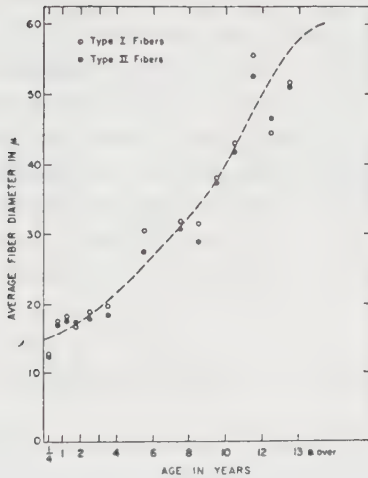


Abb. 7 (aus Brooke and Engel (8)) Standardwerte für durchschnittliche Faserdurchmesser bei Kindern. Jedes Paar von Punkten bei einem bestimmten Alter repräsentiert die Mittelwerte der Faserdurchmesser, die von allen Biopsien der Patienten einer Altersgruppe gewonnen wurden.

Da mit dem Durchmesser nur ein Parameter gegeben ist, läßt sich mit diesem als sinnvolle Fläche nur eine Kreisfläche berechnen nach der bekannten Formel $\frac{d^2}{4} \cdot \pi$ mit d als Durchmesser. Das ist eine grobe Annäherung an die Wirklichkeit, da im Normalfall, wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird, die Muskelfasern nicht rund, sondern vielmehr polygonal konfiguriert sind. Andererseits hat für die Bestimmung der Klassenbreite der genaue Wert der Flächen keine so entscheidende Bedeutung, da die Klassenbreite selbst nur einen Bruchteil dieser Flächen darstellt und dieser über alle Altersstufen als einigermaßen konstant angenommen wird. Erst genauere Untersuchungen an Normalkollektiven kindlicher Muskelbiopsien können zeigen, ob diese Annahme wirklich gerechtfertigt war.

Auf jeden Fall führt sie zu brauchbaren Histogrammen bei Muskelbiopsien von Kindern. Zur Festlegung des eben erwähnten Bruchteils, den die jeweilige Klassenbreite von der zugehörigen Fläche ausmacht, benützt man zweckmäßigerweise die Tatsache, daß bei Muskelbiopsien Erwachsener die Klassenbreite $250 \mu^2$ beträgt. Der entsprechende Faserdurchmesser mißt ca. 60μ , so daß die mittlere, kreisförmige Ausgangsfläche $2828 \mu^2$ einnimmt. Das gesuchte Verhältnis von mittlerer Fläche zu Klassenbreite ergibt sich damit zu 11,3. Mit anderen Worten beträgt die altersabhängige Klassenbreite etwa $1/10$ der mit Hilfe von Abb. 7 bestimmten mittleren Faserfläche.

2.6. Einteilung der Flächenhäufigkeitsverteilungen nach ihrer Form

In der Einleitung zu Kapitel 2 wurde dargelegt, daß ein wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit in der quantitativen Analyse von Flächenhäufigkeitsverteilungen menschlicher Muskelfasern besteht. Diese Quantifizierung soll schließlich eine Klassifikation der Histogramme ermöglichen. Dazu wurden in den Abschnitten 2.2.2.4. und 2.2.2.5.3. charakteristische Zahlen zu den Klammern in Gl. (2.15) und Gl. (2.18) zusammengefaßt. Die zugehörigen Normwerte für diese Zahlen sind in der Tab. 3 und in der Tab. 4 aufgeführt. Bei pathologischen Muskelbiopsien überschreiten diese Parameter naturgemäß die Normbereichsgrenzen. Zur Bestimmung der Parameter, speziell bei den Histogrammen der Abweichungen, und zur Bezeichnung der Klammern unter pathologischen Verhältnissen seien im folgenden einige wichtige Anmerkungen gemacht.

2.6.1. Vorbemerkungen

Nach Abschn. 2.2.2.5.1. ist bei einer unauffälligen Muskelbiopsie die zum Histogramm der Abweichungen gehörige theoretische Verteilungskurve eine Binomialverteilung $W_B(X, a, N)$, die nach Gl. (2.17) auch von der Summe der Abweichungen a des ursprünglichen Histogramms von der zugeordneten Gaußverteilung abhängt.

Bei pathologisch veränderten Muskelbiopsien können, wie später noch gezeigt wird, a und N große Werte annehmen.

Dann geht nach Abschn. 1.2.4.3. die Binomialverteilung $W_B(X, a, N)$ in die Poissonverteilung $W_P(X, \mu)$ von Gl. (1.40) über, mit $\mu = \frac{a}{N}$. Da die Poissonverteilung erheblich einfacher zu handhaben ist, wurde bei allen Histogrammen mit einer oberhalb des Normbereiches liegenden Summe a der Abweichungen, der Verteilung dieser Abweichungen eine Poissonverteilung als theoretische Verteilungskurve zugrundegelegt. In Analogie zu Gl. (2.17) hat diese folgende Form:

$$W_P(X) = \frac{\sum_{j_1}^{j_n} G(j_1)}{\int_{j_1}^{j_n} \frac{\mu^x}{x!} e^{-\mu} dx} \cdot \frac{\mu^x}{x!} e^{-\mu} \quad (2.19)$$

wobei $\mu = \frac{a}{N}$ die mittlere Abweichung von der Gaußkurve bezogen auf die N Klassen des ursprünglichen Histogramms darstellt. Falls ein oder mehrere Werte der mit Hilfe der Poissonverteilung von Gl. (2.19) berechneten Klammer (2.18) die in Tab. 4 angegebenen Normbereiche überschreitet, so seien diese mit einem über dem entsprechenden Parameter gezogenen Querstrich gekennzeichnet:

Z.B. $\begin{bmatrix} \overline{a_2} & v_2 \\ a_2 & v_2 \end{bmatrix}$, falls a_{21} den Normbereich überschreitet, usw.

Das Gleiche gelte auch für die Klammer von Gl. (2.15), die Abweichungen eines Histogramms von der zugehörigen Normalverteilung betreffend:

Z.B. $\begin{bmatrix} a_1 & v_1 \\ \overline{a_1} & v_1 \end{bmatrix}$, falls die Abweichung a_{12} des Fasertyps 2 oberhalb des in Tab. 3 aufgeführten Normbereiches liegt, usw.

2.2.6.2. Die verschiedenen Formgruppen der Flächenhäufigkeitsverteilungen

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß eine histometrische Einteilung der Flächenhistogramme aufgrund ihrer Form mit Hilfe des Ausdrucks (2.15) möglich ist. In diesem sind die Summe a_1 und die Varianz v_1 der Abweichungen eines Histogramms von der zugehörigen Normalverteilung in einer Klammer zusammengefaßt, und zwar für beide Fasertypen, so daß die Form der Histogramme einer Muskelbiopsie durch vier charakteristische Zahlen ausgedrückt wird:

$$\begin{bmatrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{bmatrix}$$

Die Normgrenzen für diese Zahlen sind der Tab. 3 zu entnehmen, ein Überschreiten dieser Grenzwerte wird wieder durch einen Querstrich oberhalb des entsprechenden Parameters gekennzeichnet (s. Abschn. 2.2.6.1.). Da einer oder mehrere von diesen außerhalb des Normbereiches liegen können, ergeben sich bei einer vierparametrischen Klammer insgesamt 16 Kombinationsmöglichkeiten und somit 16 verschiedene Formgruppen, die in der Tabelle 5 zusammengestellt sind.

2.2.7. Einteilung der Muskelbiopsien nach dem Schweregrad ihrer Normabweichungen

Der Ausprägungsgrad pathologischer Veränderungen in einer Muskelbiopsie wurde bisher vorwiegend durch eine qualitative Beschreibung des lichtmikroskopischen Bildes festgelegt. In der vorliegenden Arbeit werden wichtige, relativ leicht zu messende (s. Abschn. 3) Normabweichungen, welche in erster Linie die Faserfläche betreffen, quantitativ erfaßt, so daß der morphologischen Unterteilung der Muskelbiopsien eine morphometrische gegenübergestellt werden kann. Morphologisch teilt man die Muskelbiopsien gemäß dem Schweregrad ihrer Veränderungen am zweckmäßigsten in drei große Gruppen ein, nämlich in die Gruppe der unauffälligen Biopsien, in die Gruppe mit stark ausgeprägten, für die zugrunde liegende Erkrankung typischen Veränderungen und schließlich in die Fälle, welche nur leichte, überwiegend unspezifische Normabweichungen aufzuweisen haben.

Tab. 5 Sechszehn verschiedene Gruppen von Flächenhäufigkeitsverteilungen aufgrund ihrer unterschiedlichen Form

$a_1 \quad v_1$ $a_1 \quad v_1$	$\bar{a}_1 \quad v_1$ $a_1 \quad v_1$	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $a_1 \quad v_1$	$\bar{a}_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$
$a_1 \quad \bar{v}_1$ $a_1 \quad v_1$	$a_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad v_1$	$\bar{a}_1 \quad v_1$ $a_1 \quad \bar{v}_1$	$a_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$
$a_1 \quad v_1$ $a_1 \quad \bar{v}_1$	$\bar{a}_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad v_1$	$a_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad v_1$	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $a_1 \quad \bar{v}_1$
$a_1 \quad \bar{v}_1$ $a_1 \quad \bar{v}_1$	$a_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad v_1$	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$

Beispiele für die einzelnen Gruppen sind im Abschn. 4 (Ergebnisse) angegeben, die Bedeutung der Einteilung für die Myopathologie wird später in Abschn. 5 ausführlich diskutiert.

Um morphometrisch zu einer diesen drei Gruppen entsprechenden Unterteilung der Biopsien zu gelangen, muß man eine Muskelbiopsie mit Hilfe bestimmter Parameter charakterisieren. Wie die Ergebnisse in Abschn. 4 belegen, kommt man mit insgesamt fünf verschiedenen Größen aus, wobei diese jedoch getrennt für beide Fasertypen zu messen und in der folgenden Klammer zusammengefaßt sind:

$$\begin{bmatrix} \mu_{1F} v_1 a_{21} v_{21} \\ \mu_{2F} v_2 a_{22} v_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu \quad F \quad v \quad a_2 \quad v_2 \\ \mu \quad F \quad v \quad a_2 \quad v_2 \end{bmatrix} \quad (2.20)$$

Wie schon bei den Ausdrücken (2.15) und 2.18) stehen in der ersten Zeile die Parameter des Fasertyps 1, in der zweiten die des Typs 2.

Fasergröße und -Form sind durch den Flächenmittelwert μ und den Formfaktor F (s. (65)) berücksichtigt; die Streuung der Flächen wird durch den Variationskoeffizienten V (s. 1.1.5.4. Gl. (1.12)) beschrieben. Die Form der Flächenhistogramme geht in den Parametern a_2 und v_2 von Abschn. 2.2.1.5.3. (Gl. (2.18)) ein. Es hat sich nämlich gezeigt (s. Abschn. 4), daß es für die morphometrische Beschreibung des Schweregrades von Veränderungen in einer Muskelbiopsie günstiger ist, nicht die Flächenhäufigkeitsverteilungen selbst zu betrachten, wie eben in Abschn. 2.2.6., sondern vielmehr die Histogramme der Abweichungen von der Gaußverteilung zu verwenden, weil der Schweregrad von der statistischen Natur des Prozesses abhängt und dieser in den Abweichungen besser zum Ausdruck kommt (s. Abschn. 2.2.2.5.).

3. Material und Methodik *)

3.1. Material

Analysiert wurde das Biopsiematerial des Jahres 1980, welches insgesamt 255 Muskelbiopsien umfaßte, sowie, davon unabhängig, 30 Normalfälle von Schmidt-Achert (65) zur Festlegung der in den Tabellen 3 und 4 angegebenen Normbereiche.

Von den 255 Biopsien wurden 177 histometrisch vermessen und ausgewertet, was einem Anteil von etwa 70 % entspricht. Das heißt, etwa 30 % der zur Verfügung stehenden Fälle gelangten nicht zur Auswertung. Ca. 10 %, genau 27 Biopsien konnten wegen fehlender Histochemie nicht vermessen werden, die übrigen 20 % deswegen nicht, weil zum einen von einem Fasertyp zu wenig Fasern vertreten waren, als daß sich ein aussagekräftiges Histogramm ergeben hätte, zum anderen waren die morphologischen Veränderungen derart ausgeprägt, daß eine quantitative Auswertung nicht mehr möglich war.

Für eine sinnvolle Auswertung mußte

1. die histochemische Differenzierung der Fasertypen ausreichend gewährleistet sein und
2. mußten im histochemischen Präparat größere zusammenhängende Parenchymverbände exakt orthograde Querschnitte aufweisen.

Nach Abschn. 2.2.7. lassen sich drei große Gruppen unterscheiden. Die ausgewerteten 177 Biopsien teilen sich wie folgt auf:

a) 34 unauffällige Biopsien (Normalfälle)	:	19 %
b) 14 inaktivitätsbedingte Muskelatrophien	:	8 %
c) 58 typisch veränderte Biopsien	:	33 %
d) 71 Biopsien mit geringen, unspezifischen Normabweichungen	:	40 %

*) Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

3.2. Methodik

3.2.1. Histochemische Methodik

3.2.1.1. Technik der Muskelbiopsie und Präparation der Proben

Die Entnahme der Biopsie erfolgt in Lokalanaesthesie (Hautinfiltration mit 1 %iger Xylocainlösung), wobei es sehr wichtig ist, nicht den Muskel selbst zu infiltrieren und überhaupt das Muskelgewebe so wenig wie möglich zu traumatisieren. Die entnommenen Proben (ca. 0,5 - 1 cm große Faserbündel) wurden in gepuffertem Formalin fixiert und anschließend nach einer von Erbslöh und Dietel (25) modifizierten Technik in Methacrylat eingebettet. Für die folgenden histologischen Färbungen wurden am Rotationsmikrotom 5 µm dicke, exakt orthograde Schnitte angefertigt:

- a) Hämatoxilin-Eosin-Färbung (HE)
- b) ~~von~~ Gieson-Elastica-Färbung
modifizierte Trichromfärbung nach Engel und Cunningham (23)
- c) PAS-Reaktion nach Hotchkiss (36).

Eine weitere Gewebsprobe wurde nativ mit senkrechtem Faserverlauf auf ein Korkplättchen aufgeblockt und sofort in flüssigem Stickstoff eingefroren, anschließend, luftdicht versiegelt, in der Tiefkühltruhe bei minus 80 Grad Celsius gelagert. Am Kryostat nach Pearse (53) wurden 10 µm dicke Schnitte hergestellt und die nachfolgend aufgelisteten histochemischen Reaktionen durchgeführt.

3.2.1.2. Histochemische Reaktionen

- a) Myofibrilläre Adenosintriphosphatasereaktion, sog. Standard-ATPase, bei pH 9,4 nach der Methode von Padykula und Herman (52) mit einer Inkubationszeit von 40 Minuten bei 37°C.
- b) NADH-Reduktase-Reaktion nach Nachlas (50) und Mitarbeiter mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten und 37° Celsius.

3.2.1.3. Histochemische Faserdifferenzierung

In der täglichen Interpretation von Muskelbiopsien erwies sich das von Dubowitz und Pearse (19) eingeführte und von Engel (22) auf die Basis der myofibrillären ATPase (s. Abschn. 2.) gestellte Zwei-Fasertypen-System als adäquat für die Diagnose der meisten Muskelerkrankungen. Nur unter ganz besonderen Umständen ist zusätzliche Information von einem erweiterten Fasersystem zu bekommen. In der vorliegenden Arbeit ist deshalb immer das durch die Standard-ATPase definierte Zwei-Fasertypen-System zugrundegelegt. Dabei stellt sich die Typ 2-Faser, die einen höheren Gehalt an myofibrillärer ATPase aufweist, dunkel dar, während die Typ 1-Faser hell erscheint. In der Projektion der photographischen Negative ist dies, wie in Abschn. 3.2.2.2. erwähnt, gerade umgekehrt. Diese Negative wurden durch Photographieren von mindestens drei Gesichtsfeldern der mikroskopischen ATPase Präparate unter standardisierten Bedingungen bei hundertfacher mikroskopischer Vergrößerung erstellt.

3.2.2. Histometrische Methodik

3.2.2.1. Methoden zur Vermessung der Größe und Form von Muskelfaserquerschnitten

Wie bereits eingangs in Abschnitt 2. erwähnt, hat vor allem die Größe der Muskelfasern einen hohen Stellenwert in der quantitativen Beurteilung von Muskelbiopsien. Die Auffassungen darüber, welchen Parameter man zur metrischen Erfassung der Größe der Faserquerschnitte heranziehen soll, sind in der Literatur geteilt, wobei im wesentlichen nur zwei Parameter in Betracht kommen, nämlich entweder irgendein Durchmesser oder die Faserfläche.

3.2.2.1.1. Parameter zur Größenbestimmung der Faserquerschnitte

In der folgenden Tabelle 6 sind verschiedene in der Literatur verwendete Parameter zur Beschreibung der Größe und Form von Faserquerschnitten und die zugehörigen Autoren aufgeführt.

Tab. 6 (modifiziert nach Venema and Overweg (76))

	Parameter	Autor
Größe	Größter Durchmesser	Wohlfahrt (77), Fenichel (30), Sissons (70), Emery (21), Bell and Conen (3), Buchthal and Olsen (11)
	Kleinster Durchmesser	Brooke and Engel (5), Mirandolle (47)
	Mittlerer Durchmesser	Wohlfahrt (77), Feinstein et al. (28), Bowden and Goyer (4), Schmitt (66)
	Zwei orthogonale Durchmesser	Song et al. (72)
	Fläche	Feinstein et al. (28), Sissons (70), Cöers and Hildebrand (15), Edström and Nyström (20), Reske-Nielsen et al. (63), Reniers et al. (62), Suchenwirth and Bundschu (74), Pongratz (56), Cornelisse et al. (16), Aherne (2)
Form	Biaxiales Durchmesser-Verhältnis	Song et al. (72), Schmitt (66)
	Formfaktoren	Pongratz et al. (60), Cornelisse et al. (16), Venema and Overweg (76)

Wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, bevorzugen die einen Autoren den Durchmesser, die anderen die Fläche als Größenparameter.

Brooke and Engel (5) führten 1969 das Konzept des kleinsten Durchmessers ein, wobei sie darunter die senkrecht zu dem größten Durchmesser stehende größte Strecke verstanden ("the greatest distance between the opposite sides of the narrowest aspect of the fibre"). Der Grund war der, daß diese Größe am wenigsten beeinflußt wird durch Knicken der Fasern oder durch schräge Schnittebenen. Das gilt aber nur für kreisförmige Querschnitte oder für Fasern, deren Querschnittsflächen nicht elongiert sind. Wenn jedoch der wahre Faserquerschnitt elongiert ist, können sich alle Größenparameter, einschließlich des kleinsten Durchmessers, durch Schrägschnitte stark verändern (s. Abb. 8).

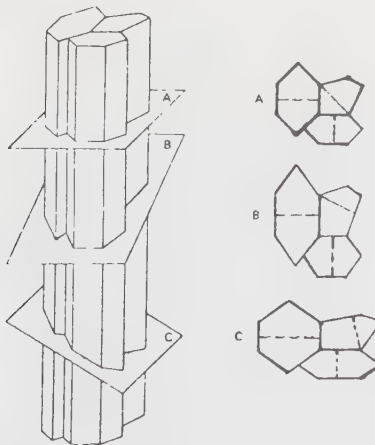


Abb. 8 (nach Venema und Overweg (76))

Einfluß der Orientierung der Schnittebene auf
die Größe der Querschnitte der Fasern.

A : exakt orthograde Schnitt

B und C : Zwei verschiedene schräge Schnittebenen.

Der kleinste Durchmesser ist unter diesen Bedingungen
nicht invariant.

Da der kleinste Durchmesser nicht objektiv definiert ist, sollte dieser Größe nicht der Vorzug gegenüber anderen gegeben werden. Für die Größenbeschreibung mit nur einem Parameter bevorzugen Venema und Overweg (76) die Faserfläche, ebenso Aherne (2) und Pongratz (56). Sissons (70) verglich Messungen der Querschnittsfläche und der Durchmesser im normalen Muskel.

Die Fläche als Größenparameter hat den Vorteil, daß bei schrägen Schnitten alle gemessenen Flächen um einen konstanten Faktor falsch liegen, daß man aber trotzdem eine korrekte Flächenhäufigkeitsverteilung erhält. Wenn die einzelnen Fasern in verschiedenen Winkeln angeschnitten sind, was auftreten kann, wenn der Muskel bei der Erstellung der Biopsie knickt, dann liefert kein Parameter eine gute Beschreibung. In diesem Falle kann man sich nur dadurch helfen, daß man die Partien der Biopsie, von denen man glaubt, daß sie schräg angeschnitten sind, nicht mit auswertet.

3.2.2.1.2. Parameter zur Formbestimmung der Faserquerschnitte

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß der Form der Fasern, verglichen mit deren Größe, relativ wenig Beachtung geschenkt wurde.

Song et al. (72) drücken die Form der Faserquerschnitte durch das Verhältnis der biaxialen Durchmesser aus. Darunter verstehen sie den Quotienten aus großer und kleiner Achse einer Ellipse, welche den Faserquerschnitt umfaßt. Die große Achse ist definiert als die Strecke, welche die entferntesten Eckpunkte der Querschnittsfläche verbindet, die kleine Achse als die größtmögliche dazu senkrechte Strecke innerhalb der Fläche (s. Abb. 9). Trägt man die Häufigkeiten der großen und kleinen Achse in einem gemeinsamen Histogramm auf, so erhält man eine bimodale Verteilung als Ausdruck des ellipsoiden Charakters der Muskelfaser und ein biaxiales Durchmesser Verhältnis, welches größer als Eins ist. Unter bestimmten experimentellen Bedingungen, z.B. Denervation eines Rattenmuskels, bekommt man charakteristische Veränderungen der Verteilung.

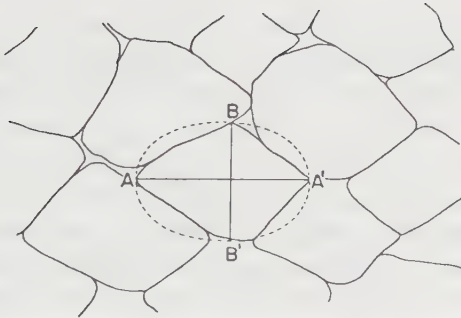


Abb. 9 (aus Song et al. (72))

Zur Definition des biaxialen
Durchmesser-Verhältnisses

A-A' : große Achse

B-B' : kleine Achse

Die einhüllende Ellipse ist gestrichelt.

Schmitt (66) modifizierte die Methode von Song, indem er die kleine Achse als die Mittelsenkrechte der großen definierte und letztere genauso wie Song bestimmte. Er ist der Meinung, daß die realen Verhältnisse am besten durch den Mittelwert aus den beiden so definierten orthogonalen Durchmessern beschrieben werden.

Auch Venema und Overweg (76) benützen die beiden von Song (72) definierten, orthogonalen Durchmesser, um die Form von Faserquerschnitten auszudrücken, daneben aber noch fünf weitere Parameter. Neben der allgemeinen Form, für die sie auch das Verhältnis der biaxialen Durchmesser verwenden, beschreiben sie zusätzlich die Angularität und die Polygonalität mit Hilfe aufwendiger Rechenverfahren. Dieser enorme, nur mit einem Computer zu bewältigende Rechenaufwand mag der Grund dafür gewesen sein, daß sich diese Formfaktoren kaum in der Praxis durchgesetzt haben.

Pongratz et al. (60) und Schmidt-Achert (65) verwenden ein einfacher zu handhabendes Maß für die Form, nämlich den Quotienten aus der Fläche und dem Quadrat des Umfangs, multipliziert mit 4000π . Auch in der vorliegenden Arbeit wird auf diesen Formfaktor zurückgegriffen.

Einen ähnlichen Formfaktor benutzen Cornelisse et al. (16), indem sie den Faserumfang durch die Quadratwurzel der Fläche dividieren.

3.2.2.2. Morphometrische Methoden

Es gibt eine Vielzahl morphometrischer Methoden zur Analyse von Muskelgewebe. Diese Techniken erstrecken sich von der zeitaufwendigen indirekten Planimetrie bis zur schnelleren direkten Messung von Durchmessern (Brooke and Engel (5)) und Streckenlängen (Aherne (2)). Wie schon erwähnt, berechneten Venema und Overweg (76) verschiedene Größen- und Formparameter in der Muskelmorphometrie mit Hilfe der Computeranalyse digitalisierter Faserkontouren, wobei sie einen Apparat verwendeten, der ursprünglich zur Schriftanalyse entwickelt worden war. Für die Größenbestimmung mit nur einem Parameter empfehlen diese Autoren die Benützung der Querschnittsfläche. Um die zeitaufwendigen, konventionellen planimetrischen Methoden zur Flächenmessung zu vermeiden, wurde eine Vielzahl halbautomatischer und vollautomatischer Techniken auf Muskelquerschnitte angewandt. Erbslöh et al. (27) benützten ein mechanisches Planimeter mit computerisierter Datenverarbeitung, Bundschu und Gräser (12) analysierten Photographien von Muskelschnitten mit Hilfe eines photoelektrischen Teilchengröße-Zählers. Automatische Bildanalyse der Größe, Form und räumlichen Verteilung der Querschnitte der Muskelfasern und deren Kerne, basierend auf dem Prinzip des "flying-spot scannings" photographischer Negative, wurde von Jarvis (37) beschrieben, aber diese Methode erfordert einen großen Rechner und sehr teure Instrumente zur Datenerfassung. Auch Verfahren der automatischen Bildanalyse auf der Basis der Fernsehtechnik wurden für die quantitative Analyse von Muskelgewebe eingesetzt (Scott and Hoy (68)). Abgesehen von den hohen Kosten dieser Systeme, erfordern diese einen hohen Kontrast der einzelnen Muskelfasern, der bei ATPase gefärbten Kryostat-schnitten nicht immer gegeben ist. Pongratz et al. (60) zeigten, daß sich dieses Verfahren nicht anwenden läßt, wenn die Reaktionsintensität der Einzelfasern uneinheitlich ist. Deshalb wurden spezielle Färbetechniken entwickelt (Rális et al. (61)).

Eine attraktive, erheblich billigere und vielseitige Alternative zur vollautomatischen Bildanalyse von Muskelgewebsschnitten stellt das Verfahren der halbautomatischen, manuellen Bildanalyse dar, bei dem die Kontouren geometrischer Figuren manuell nachgezeichnet werden. Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, daß der Untersucher eine Aufteilung des Bildes vornehmen kann in interessierende Objekte, z.B. Muskelfasern und Hintergrund, z.B. Bindegewebe, Blutgefäße und Artefakte. Ferner erfordert sie keine so aufwendigen und komplizierten Computerprogramme.

Anwendungen dieser Technik auf die Analyse histologischer Schnitte wurden von Cowann und Wann (17) und O'Leary et al. (51) beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde eine ähnliche Methode angewandt, die ausführlich von Pongratz et al. (60) dargestellt wurde, und auf einen halbautomatischen Bildanalysator der Firma Leitz (Leitz-A.S.M.) zurückgreift. Dieser ist in der Abb. 10 zu sehen.



Abb. 10 Halbautomatischer Bildanalysator (Leitz A.S.M.). Die Filmnegative werden formatfüllend auf die Zeichenplatte projiziert und mit dem elektrischen Meßstift umfahren.

Man erkennt in der oberen Bildhälfte einen Projektor, mit dem Schwarz-Weiß-Filmnegative der photographierten mikroskopischen Präparate (zur Anfertigung und Färbung dieser Schnitte s. Abschn. 3.2.) auf die im unteren Bildabschnitt zu sehende Zeichenplatte projiziert werden, wobei eine 221-fache Gesamtvergrößerung (bei 100-facher mikroskopischer Vergrößerung) resultiert. Man erhält so ein kontrastreiches Bild, in dem wegen der Negativprojektion die Typ 1-Fasern dunkel und die Typ 2-Fasern hell erscheinen, so daß man sie in der Regel leicht unterscheiden kann. Die Messung der Faserflächen erfolgt, getrennt für Typ 1 und Typ 2, indem man mit dem elektronischen Meßstift (in Abb. 10 auf der Zeichenplatte liegend), der an einen Rechner angeschlossen ist, den Faserumfang einmal nachfährt. Dabei berechnet das Leitz-A.S.M. (Brück (10), Heinrich (35)) Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient von Größen- und Formparametern (z.B. Fläche und Formfaktor), vor allem aber die Verteilung der absoluten Häufigkeiten für die Fläche bei beliebig vorgebbarer Klassenbreite. Wie bereits mitgeteilt, wurde in der Regel eine Klassenbreite von $250 \mu\text{m}^2$ gewählt und insgesamt 80 Größenklassen besetzt. Alle Fasern mit einer Querschnittsfläche von über $20\,000 \mu\text{m}^2$ fielen damit in die höchste Klasse. Grundsätzlich wurden nur Fasern in zusammenhängenden Parenchymverbänden vermessen; Randfasern und nicht orthograd getroffene Fasern blieben ohne Berücksichtigung. Was die Anzahl der zu vermessenden Fasern betrifft, so wurden von dem am wenigsten in einer Muskelbiopsie vertretenen Fasertyp mindestens 100 Fasern gemessen. Da nur zusammenhängende Parenchymverbände in Betracht kamen, mußten bei Überwiegen eines Fasertyps bis zu 500 Fasern von diesem Typ vermessen werden, was einen nicht unerheblichen Zeitaufwand bedeutete. Was die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei der halbautomatischen Bildanalyse angeht, die Abhängigkeit der Meßwerte von der Anzahl der Fasern und die Schnelligkeit des Verfahrens auch im Vergleich zur Planimetrie, so sei auf die ausführlichen Untersuchungen von Pongratz (56) und Schmidt-Achert (65) verwiesen.

Die Ausgabe der Flächenhäufigkeitsverteilungen und Parameter erfolgte auf einer Teletype-Maschine.

Die Weiterverarbeitung dieser Verteilungen, speziell ihre in Abschn. 2 beschriebene Formanalyse und die Berechnung der charakteristischen Größen in Tab. 3 und Tab. 4 wurde mit einem Tischrechner Typ 9825 A der Fa. Hewlett Packard durchgeführt. Mit Hilfe eines Interfaces konnte an diesen ein Plotter des Typs 7475 A derselben Firma angeschlossen werden, mit dem die transformierten Histogramme und ihre zugehörigen Gaußkurven sowie die Histogramme der Abweichungen mit ihren entsprechenden Bernoulli- bzw. Poissonkurven dargestellt wurden (s. z.B. Abb. 6).

4. Ergebnisse

4.1. Unauffällige Muskelbiopsien

4.1.1. Morphologisch und histometrisch unauffällige Biopsien

Bei der Zusammenstellung der morphologischen Befunde der 177 auswertbaren Biopsien fand sich in 34 Fällen ein strukturell unauffälliger Skelettmuskel, was 19 % aller verwertbaren Biopsien entspricht. Charakterisiert man dieses Normalkollektiv nach Abschn. 2.2.7. mit den in (2.20) zusammengefaßten Parametern, so findet man bei 33 Fällen keinen Parameter außerhalb der Normgrenzen. Das bedeutet, daß 97,1 % aller morphologisch unauffälligen Biopsien auch histometrisch keine Abweichung von der Norm zeigen. Die Umkehrung allerdings ist nicht richtig, denn in der histometrischen Normalgruppe weisen nur 33 von 41 Fällen (80,5 %) keine morphologischen Veränderungen auf. Diese Diskrepanz hat mehrere später zu diskutierende Ursachen, z.B. gibt es metrische Grenzbefunde, aber auch strukturelle Abweichungen in der Morphologie, die durch die Vermessung des Muskelparenchyms nicht erfaßt werden wie z.B. Prozesse des Gefäßbindegewebsapparates oder spezielle Faserstruktur-anomalien.

Die Formbeschreibung der beiden Flächenhistogramme einer Biopsie nach Abschn. 2.2.6.2. durch den Ausdruck (2.15) ergibt bei den morphologisch unauffälligen Biopsien nur in etwa der Hälfte der Fälle keine Abweichung von der Norm (s. Tab. 7). Bei der anderen Hälfte zeigt sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, meist eine pathologisch erhöhte Varianz bei einem oder beiden Fasertypen, was als Hinweis für eine beginnende Parenchymverschmächtigung zu werten ist, bei noch im Normbereich liegenden Flächenmittelwerten.

Bei den klinischen Diagnosen (s. Tab. 7), unter denen diese Biopsien durchgeführt wurden, fällt auf, daß es bei der Mehrzahl der Fälle (59 %) um den Ausschluß einer entzündlichen Muskelerkrankung ging, meist um den Ausschluß einer Kollagenose. Am zweithäufigsten waren die unklaren Myopathien und erst an dritter Stelle kommen die neurogenen Muskelerkrankungen.

4.1.1.1. Beispiele

4.1.1.1.1. Morphologisch und histometrisch unauffällige Biopsie

Zur Illustration einer morphologisch und histometrisch unauffälligen Biopsie möge Abb. 11 dienen, ein Standard ATPase Präparat bei 100-facher mikroskopischer Vergrößerung.

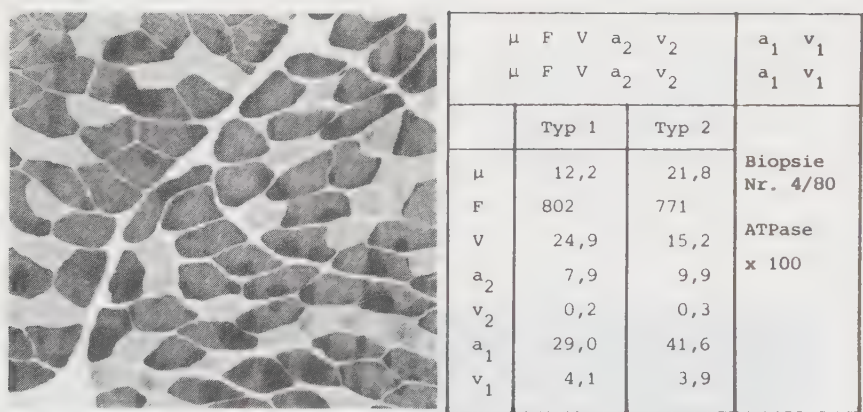


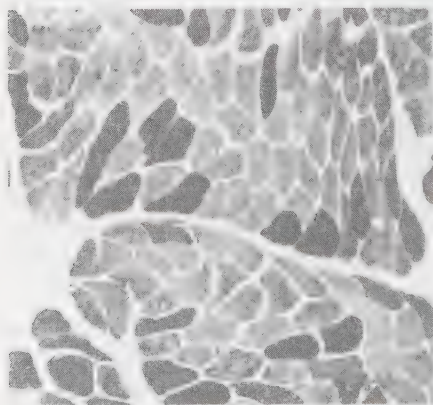
Abb. 11 Morphologisch und histometrisch unauffällige Muskelbiopsie
 Typ 1-Fasern hell, Typ 2-Fasern dunkel. Die zugehörigen
 Flächenhistogramme sind in der Abb. 6 dargestellt.

Nach Abschn. 3.2.2.2. erkennt man die Typ 2-Fasern an ihrer dunklen Tönung, die kleineren Typ 1-Fasern erscheinen dagegen hell. Die topologische Beziehung beider Fasertypen zueinander läßt sich mit einem Schachbrettmuster vergleichen, die Fasern selbst sind polygonal konfiguriert. In der Abb. 11 erkennt man normale Kalibervariationen bei beiden Fasertypen, was in den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 6 seinen histometrischen Ausdruck findet.

Beide Histogramme sind demnach annähernd normalverteilt, die Abweichungen von der theoretischen Gaußkurve sind relativ klein und nicht sehr zahlreich, so daß ihre Summe und Varianz im Normbereich liegen (s. Abb. 11). In der unteren Reihe der Abb. 6 sind die Histogramme der Abweichungen und ihre theoretischen Binomialverteilungen wiedergegeben. Man sieht die relativ gute Übereinstimmung, dergemäß die kleineren Abweichungen am häufigsten sind, mittlere und sehr große dagegen nur vereinzelt vorkommen.

4.1.1.1.2. Unauffällige Muskelbiopsie mit erhöhter Varianz der Abweichungen beim Fasertyp 1

Der Abb. 12 ist zu entnehmen, daß diese morphologisch unauffällige Biopsie aufgrund der Charakterisierung mit (2.20) auch myometrisch unauffällig ist, daß jedoch die Form des Histogramms beim Fasertyp 1 wegen der erhöhten Varianz der Abweichungen leicht von der Norm abweicht (s. Abb. 13).



μ	F	V	a_2	v_2	a_1	$\overline{v_1}$
μ	F	V	a_2	v_2	a_1	v_1
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.136/80 ATPase x 100	
μ	13,3		15,9			
F	781		736			
V	24,4		26,8			
a_2	10,5		10,5			
v_2	0,2		0,5			
a_1	60,6		31,8			
v_1	9,7		1,8			

Abb. 12 Unauffällige Muskelbiopsie mit regelrecht differenzierbarem Schachbrettmuster beider Fasertypen und normalen Kaliberschwankungen. Viele der elongierten Typ 1-Fasern weisen den gleichen Flächeninhalt auf, was zu einer erhöhten Varianz v_1 der Abweichungen führt.

Tab. 7 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei unauffälligen Muskelbiopsien

Morphologie	Klinische Verdachtsdiagnose	Myometrie		Anzahl
		Ausprägungsgrad	Form	
Strukturell unauffälliger Skelettmuskel	Ausschluß einer Kollagenose ohne sichere Hinweise auf eine neuromuskuläre Beteiligung: - Vasculitis - Dermatomyositis/ Polymyositis - Sjögren-Syndrom - nicht klassifizierbare Kollagenose	$\mu F V a_2 v_2$ $\mu F V a_2 v_2$	$a_1 v_1$ $a_1 v_1$	5
			$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 v_1$	3
			$a_1 \frac{v_1}{\bar{v}_1}$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ $a_1 v_1$	3
			$a_1 v_1$ $a_1 v_1$	4
			$a_1 \frac{v_1}{\bar{v}_1}$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$a_1 v_1$ $a_1 v_1$	1
			$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$a_1 v_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
	Ausschluß einer - okulären Myopathie - Duchenne Konduktorin	$\mu F V a_2 v_2$ $\mu F V a_2 v_2$	$a_1 v_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1

Tab. 7 Fortsetzung

Strukturell unauffälliger Skelettmuskel	Ausschluß einer - Strukturmyopathie		$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	3
			$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & \overline{v}_1 \end{matrix}$	2
			$\begin{matrix} \overline{a}_1 & \overline{v}_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	1
			$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \overline{a}_1 & \overline{v}_1 \end{matrix}$	1
	Ausschluß einer neurogenen Muskel- erkrankung	$\begin{matrix} \mu & \overline{F} & V & a_2 & v_2 \\ \mu & \overline{F} & V & a_2 & v_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	2
	- akute periphere Neuropathie	$\begin{matrix} \mu & F & V & a_2 & v_2 \\ \mu & F & V & a_2 & v_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	
	- Hirnorganischer Abbauprozess		$\begin{matrix} a_1 & \overline{v}_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	1
	Abklärung unklarer Myalgien	$\begin{matrix} \mu & F & V & a_1 & v_2 \\ \mu & F & V & a_2 & v_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	1
			$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \overline{a}_1 & \overline{v}_1 \end{matrix}$	1

Vergleicht man mit den Normwerten aus Tab. 3, so sieht man, daß a_{11} an der oberen Normbereichsgrenze liegt. Da die Curtosis beim Typ 1 jedoch positiv ist, kann man den paranormalen Wert a_1 nach Abschn. 2.2.4. noch als unauffällig betrachten. Der Wert für die Varianz v_1 dagegen liegt deutlich oberhalb des Normbereiches. Aus der Abb. 13 geht hervor, daß die beiden Klassen 15 und 16 beim Fasertyp 1 überbesetzt sind und große Abweichungen von der idealen Gaußverteilung hervorrufen. Sonst ist das Histogramm mit guter Näherung normalverteilt, ebenso die Flächenhäufigkeitsverteilung des Fasertyps 2 mit nur kleinen Abweichungen.

Die in der Abb. 12 dargestellte Morphologie zur Biopsie Nr. 136/80 erscheint bis auf einige, entnahmebedingte Artefakte (viele, nicht orthograd getroffene Fasern, Faserzerreißen, z.T. loser Parenchymverband) weitgehend unauffällig mit regelrecht differenzierbarem Schachbrettmuster beider Fasertypen. Bei genauerem Betrachten allerdings fällt auf, daß viele elongierte Typ 1-Fasern annähernd den gleichen Flächeninhalt haben, der etwas oberhalb der meisten übrigen Fasern liegt, was zu einer erhöhten Varianz v_{11} beim Typ 1 führt. Dieser kommt, insgesamt gesehen, keine pathologische Bedeutung zu, da für die Einordnung der Biopsie die Parameter der Klammer (2.20) maßgeblich sind. Sie beschreibt jedoch eine Formanomalie beim Flächenhistogramm des Fasertyps 1, welche ihre Ursache in den vielen elongierten Typ 1-Fasern hat, und ist somit als Normvariante zu betrachten (vgl. Abb. 11 und Abb. 12).

4.1.2. Unauffällige Muskelbiopsien mit morphologisch und histometrisch nachweisbarer Parenchymversmächtigung (Inaktivitätsatrophien)

Bei 8 % aller ausgewerteten Biopsien (14 Fälle) findet man morphologisch einen unauffälligen, aber allgemeinversmächtigten Skelettmuskel. Morphometrisch entspricht dem in 10 Fällen ein erniedrigter Flächenmittelwert μ bei beiden Fasertypen. Bei vier Biopsien liegt das Flächenmittel nur beim Fasertyp 1 unterhalb der unteren Normgrenze, beim Fasertyp 2 allerdings befindet es sich nur knapp oberhalb.

Klinik, Morphologie und Myometrie der Inaktivitätsatrophien sind in der Tab. 8 zusammengestellt.

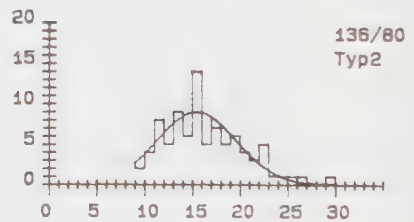
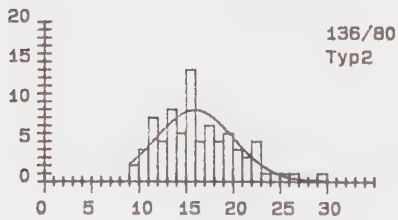
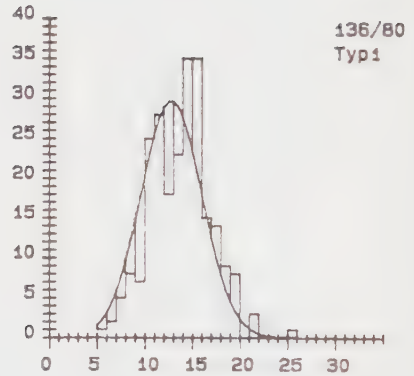
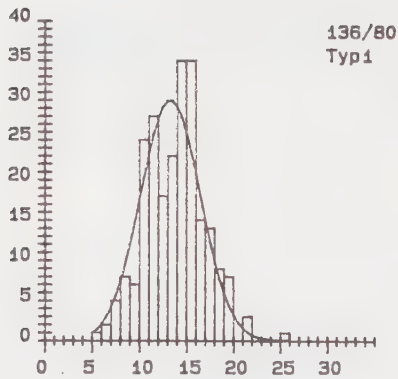


Abb. 13 Flächenhistogramme einer morphologisch weitgehend unauffälligen Muskelbiopsie. Histometrisch erkennt man bei der Verteilung des Fasertyps 1 mehrere große Abweichungen von der Gaußkurve, v.a. bei den Klassen 15 und 16. Das Histogramm des Typ 2 ist völlig unauffällig.

Tab. 8 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei Inaktivitätsatrophien

Morphologie	Klinische Verdachtsdiagnose	Myometrie		Anzahl
		Ausprägungsgrad	Form	
Allgemeinverschmächtigter, ansonsten unauffälliger Skelettmuskel	Ausschluß einer Kollagenose ohne sichere Hinweise auf eine neuromuskuläre Beteiligung:	$\bar{\mu} F V a_2 v_2$ $\bar{\mu} F V a_2 v_2$		
	- Dermatomyositis/ Polymyositis		$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	2
		$\bar{\mu} F V a_2 v_2$ $\mu F V a_2 v_2$	$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
	- nicht näher klassifizierbare Kollagenose	$\bar{\mu} F V a_2 v_2$ $\mu F V a_2 v_2$	$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
	Ausschluß einer neurogenen Muskel-erkrankung:			
	- akute periphere Neuropathie		$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \bar{v}_1$	1
	Ausschluß einer			
	- Duchenne Konduktorin		$a_1 \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \bar{v}_1$	1
	- Strukturmyopathie	$\bar{\mu} F V a_2 v_2$ $\mu F V a_2 v_2$	$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1
			$a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	1

Tab. 8 Fortsetzung

Unauffälliger, allgemeinver- schmäch- tigter Skelett- muskel	Ausschluß einer cerebralen Speicher- krankheit bei - kindl. Muskel- hypotonie	$\bar{\mu}$ F V a_2 v_2 $\bar{\mu}$ F V a_2 v_2	a_1 v_1 a_1 v_1 a_1 $\bar{v}_1$ a_1 $\bar{v}_1$	1 2
---	---	--	--	--------

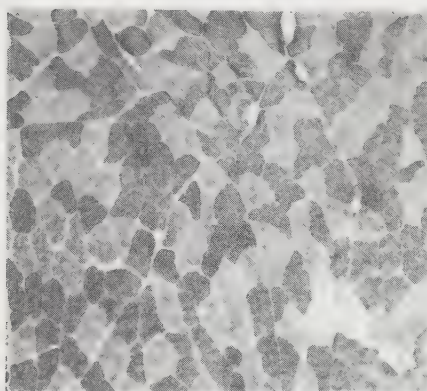
Wie bei den völlig unauffälligen Biopsien ging es bei der Mehrzahl der Fälle um den Ausschluß einer entzündlichen Muskelerkrankung. Am zweithäufigsten waren wieder die unklaren Myopathien zusammen mit den unklaren kindlichen Muskelhypotonien ("floppy infant-syndrom").

Ebenfalls ganz zum Schluß kommen die neurogenen Muskelerkrankungen.

Betrachtet man die Form der zugehörigen Flächenhistogramme, so fällt auf, daß bei mehr als der Hälfte der Fälle (64 %) die Varianz der Abweichungen bei beiden Fasertypen erhöht ist, während die entsprechenden Abweichungssummen im Normbereich liegen. Bei den übrigen Fällen findet man in aller Regel ebenfalls eine erhöhte Varianz bei einem der beiden Fasertypen. Dies ist typisch für Inaktivitätsatrophien mit mehr oder weniger gleichmäßiger Atrophie aller Muskelfasern, welche zur Übersetzung von Flächenklassen und damit zu großen Abweichungen führt, was deren Varianz deutlich erhöht. Da die Flächenhäufigkeitsverteilung in aller Regel noch normalverteilt ist, treten insgesamt nur wenige Abweichungen auf, so daß die Summe der Abweichungen meist nicht erhöht ist.

4.1.2.1. Beispiel

Morphologie und zugehörige Flächenhistogramme einer typischen Inaktivitätsatrophie sind in der Abb. 14 und Abb. 15 veranschaulicht.



$\overline{\mu}$	F	V	a_2	v_2	a_1	$\overline{v_1}$
μ	F	V	a_2	v_2	a_1	v_1
		Typ 1	Typ 2		Biopsie Nr. 55/80 ATPase x 100	
μ	6,9	4,8				
F	836	824				
V	27,5	34,7				
a_2	5,0	4,2				
v_2	0,04	0,02				
a_1	36,4	36,0				
v_1	10,2	19,8				

Abb. 14 Allgemeinverschmächtigter, sonst unauffälliger Skelettmuskel (Inaktivitätsatrophie) mit deutlich erniedrigten Flächenmittelwerten μ

Der Vergleich mit dem Normalbefund aus Abb. 11 zeigt die allgemeine Parenchymverschmächtigung, die beide Fasertypen betrifft, den Typ 2 jedoch etwas stärker. Anschaulich wird dies in der Abb. 15, in der die Flächenhäufigkeitsverteilungen, die Abweichungen von der zugehörigen Gaußverteilung und die Histogramme der Abweichungen dargestellt sind. Die Atrophie kommt einerseits in einer Linksverschiebung der Histogramme zum Ausdruck, andererseits im Auftreten größerer Abweichungen, was deren Varianz erhöht, weil gleichzeitig auch noch kleinere Abweichungen vorhanden sind. Dies macht sich bei den Histogrammen der Abweichungen in einer schlechten Approximation durch die Binomialverteilung und in einer Symmetrisierung des Histogramms bemerkbar, d.h. die Schiefe nimmt ab.

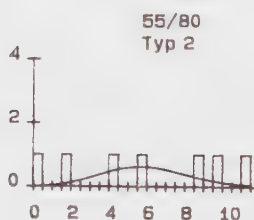
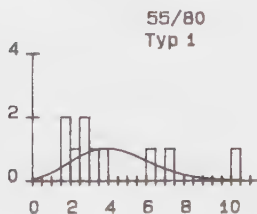
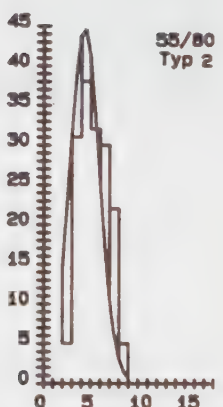
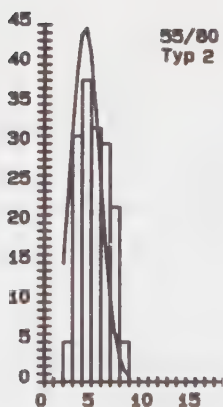
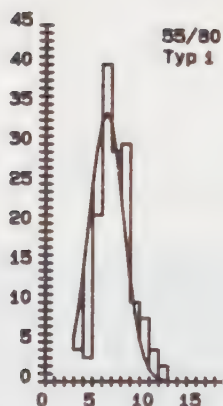
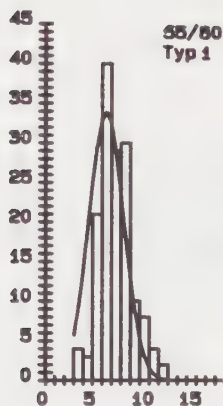


Abb. 15 Histogramme eines unauffälligen, aber allgemeinverschmätigten Skelettmuskels (Inaktivitätsatrophie). In der oberen und mittleren Reihe sind die Flächenhäufigkeitsverteilungen beider Fasertypen und die Abweichungen von der Gaußkurve dargestellt, in der unteren die Histogramme der Abweichungen zusammen mit den Binomialverteilungen, die in diesem Falle die Verteilungen nur noch schlecht approximieren.

4.2. Stark ausgeprägte bzw. typisch veränderte Muskelbiopsien

Die Auswertung des Untersuchungsmaterials ergab bei 58 von 177 Muskelbiopsien morphologisch einen stark ausgeprägten Befund, was einen Anteil von 33 % entspricht, also fast doppelt so viel wie die unauffälligen Biopsien. Die Vermessung dieser Biopsien und die anschließende morphometrische Analyse nach Abschn. 2.2.7. erbrachte folgendes Ergebnis: Ordnet man jeder Biopsie die 10 Parameter des Ausdrucks (2.20) zu, so zeigt sich, daß mindestens vier von diesen pathologische Werte annehmen, wobei sich darunter wenigstens ein erhöhter Variationskoeffizient befindet. Ein morphologisch stark ausgeprägter Befund ist also myometrisch dadurch gekennzeichnet, daß von den 10 Parametern der Klammer (2.20) vier oder mehr außerhalb des jeweiligen Normbereiches liegen und darunter mindestens ein erhöhter Variationskoeffizient sein muß.

Die stark ausgeprägt veränderten Muskelbiopsien lassen sich morphologisch und klinisch den drei Hauptgruppen von neuromuskulären Erkrankungen zuordnen, nämlich den degenerativen Myopathien, den Polymyositiden und den neurogenen Muskelatrophien.

4.2.1. Degenerative Myopathien

Fast die Hälfte aller stark ausgeprägten Muskelbiopsien stellen mit 38 % (23 Fälle) die degenerativen Myopathien. Die Gegenüberstellung von klinischer Diagnose, morphologischem Befund und Myometrie ist in der Tab. 9 vorgenommen. Myometrisch ist nur die Form der Flächenhistogramme angegeben, der Ausprägungsgrad, ausgedrückt durch die 10 Parameter von (2.20), ist nicht angeführt, da dieser unspezifisch ist und für die später zu diskutierende Überlappung von Strukturbefunden von der Morphometrie her keinen wesentlichen Beitrag liefert.

Zur Erklärung und zur Veranschaulichung des Zusammenhanges zwischen morphologischem Befund und myometrischen Ergebnissen sind im folgenden typische Beispiele von degenerativen Myopathien dargestellt.

Tab. 9 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei stark ausgeprägten degenerativen Myopathien

Morphologie / Klinik				Myometrie (Form der Histo- gramme)	Anzahl
Befund / Klinische Diagnose	neuro- gene Atrophie	Infil- trate	Struktur- besonder- heiten		
<u>Morphologischer Befund:</u> Degenerative Myopathien mit bindegewebigem Umbau und nachweisbaren Einzelfaser- untergängen: <u>Klinische Diagnosen:</u> - Duchenne	Ø	phagozyto- sebedingt	"		1
	Ø	"	herdförmige Faser- untergänge		1
	Ø	"	"		1
	Ø	Ø	"		1
- Becker-Kiener	Ø	Ø	"		1
	Ø	phagozyto- sebedingt	"		1
- Limb girdle	Ø	Ø	Faserspal- tungen		1
- FSH	diskrete periphere Neuro- pathie	phagozyto- sebedingt	small angular fibres		1
<u>Morphologischer Befund:</u> Kernreiche Myopathien mit sarkoplasmatischen Massen: <u>klinische Diagnosen:</u> - Dystrophia Myotonica	Ø	Ø	fokale Typ 1- Atrophie		1
	Ø	Ø	"		2
	Ø	Ø	deutliche Typ 1- Atrophie		1

Tab. 9 Fortsetzung

- Myotonia congenita	∅	∅	sarkoplas- matische Massen, Ringbinden	$\bar{a}_1 v_1$ $\bar{a}_1 v_1$	1
Seltene Myopathien					
Morphologischer Befund: Nekrotisierende Myopathie mit bindegewebigem Umbau: klinische Diagnose: - distale Myopathie	∅	phago- zytose- bedingt		$a_1 v_1$ $a_1 v_1$	1
	∅			$\bar{a}_1 v_1$ $\bar{a}_1 v_1$	1
Morphologischer Befund: klinische Diagnosen: Degenerative Myopathie:					
- Reducing body myopathy	∅	∅	reduzieren- de Körperchen, felderför- mige Atro- phie	$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \bar{v}_1$	1
- kongenitale zentro- nukleäre Myopathie	∅	∅	Typ 1-Fa- ser-Hypo- trophie	$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \bar{v}_1$	1
	∅	∅	Myotubulus- ähnliche Strukturen	$a_1 \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \bar{v}_1$	1

4.2.1.1. Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Morphologie:

Die bei einer degenerativen Myopathie wie der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne nachzuweisenden, klassischen histologischen Veränderungen sind in den beiden Abb. 16 und Abb. 17 zu sehen. Der ausgeprägte, vorwiegend perimysiale, stellenweise auch endomysiale bindegewebige Umbau des Muskels kommt sehr deutlich durch die Van-Gieson-Färbung (Kollagen rot, Fasern gelb) der Abb. 17, aber auch im Trichromgefärbten Präparat der Abb. 16 zum Ausdruck.

Durch diesen Umbau erscheinen kleine Gruppen von Muskelfasern herdförmig von endomysialem Bindegewebe umgeben, woraus eine Pseudoläppchenstruktur resultiert. Die subsarkolemmalen Kerne sind zahlenmäßig nicht eindeutig vermehrt, strukturell jedoch häufig deutlich aktiviert und zeigen nicht selten prominente Nukleolen. Die Zahl zentralständiger Kerne ist nur mäßig über die Norm erhöht. Die degenerativen Muskelfaserveränderungen, die teils disseminiert vorkommen, teils in kleinen Gruppen angeordnet sind, reichen von der hyalinen über die granuläre Degeneration bis hin zum nekrotischen Faserzerfall mit sekundärer zellulärer Abraumreaktion (s. z.B. Abb. 17 rechts unten).

Auch inkomplette Faserspaltungen kommen vor. Besonders auffällig imponieren die in der Abb. 16 zahlreich vorhandenen großen, stark abgerundeten, opaken Fasern (hyperreaktive Fasern), deren Bedeutung noch nicht klar ist.

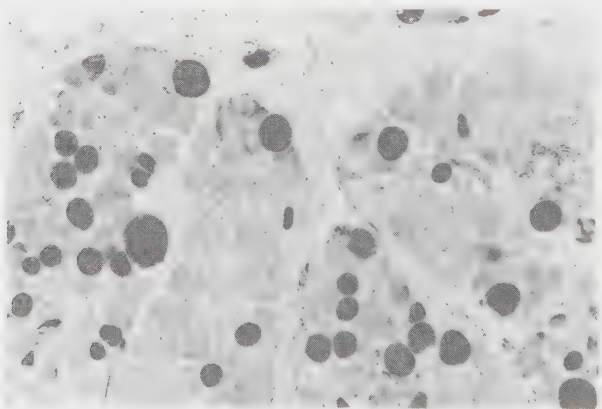


Abb. 16 Muskeldystrophie vom Typ Duchenne
Zentralständige Kerne zahlenmäßig nur leicht vermehrt;
kleine Gruppen degenerierender Muskelfasern.
Viele große, abgerundete, opake (Hyperreaktive) Fasern.
(Biopsie Nr. 132/80; Trichrom $\times 100$)

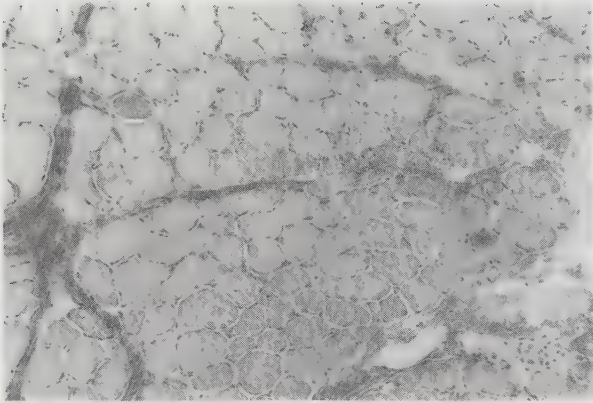


Abb. 17 Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Deutlicher, vorwiegend perimysialer, stellenweise auch endomysialer bindegewebiger Umbau des Muskels.

Im Bild rechts unten: Nekrotisch zerfallene Faser mit sekundärer Phagozyteninvasion.

(Biopsie Nr. 132/80; Van Gieson $\times 100$)

Myometrie:

Die Ergebnisse der Parenchymvermessung und der Formanalyse der in Abb. 19 dargestellten Flächenhistogramme sind in der Abb. 18 zusammengestellt.

hypertrophische, und sehr kleine, atrophische Fasern vorkommen. Dies wird besonders anschaulich in der graphischen Darstellung der histogrammetrischen Ergebnisse durch die nachfolgenden Abb. 19 und Abb. 20.

Abb. 19 zeigt die Flächenhäufigkeitsverteilungen mit den zugehörigen Gaußkurven. Fast alle zur Verfügung stehenden Größenklassen sind besetzt, jedoch sind die Besetzungszahlen relativ klein, die resultierenden Histogramme beider Fasertypen sind daher ausgesprochen breit und flach. (Negative Curtosis). Es treten nur kleine Abweichungen auf, allerdings in sehr großer Zahl, weswegen deren Summe bei beiden Fasertypen, vor allem beim Fasertyp 2, stark erhöht ist, während die zugehörigen Varianzen eher niedrig sind (s. Abb. 18). Trägt man deren Verteilungen auf, dann erhält man die Histogramme der Abb. 20. Wie schon bei den ursprünglichen Histogrammen ist der Unterschied zwischen den Fasertypen nicht sehr groß. Bei beiden kommen zu viele Abweichungen im Intervall $0,0.5$ vor. Abgesehen davon ist die Übereinstimmung mit den theoretischen Poissonverteilungen als hervorragend zu bezeichnen. Der Grund dafür wird in der Diskussion ausführlich erläutert.

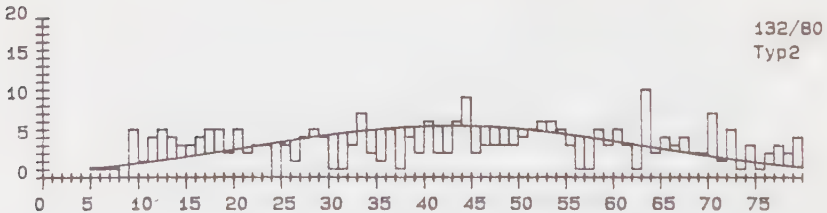
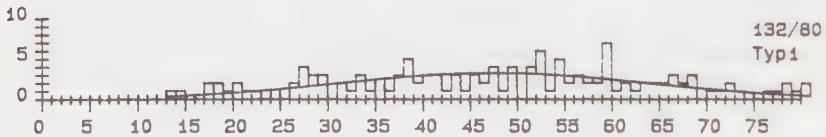
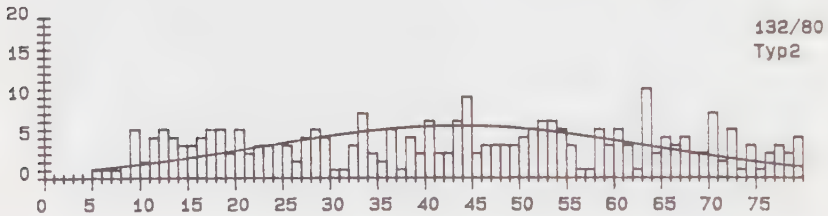
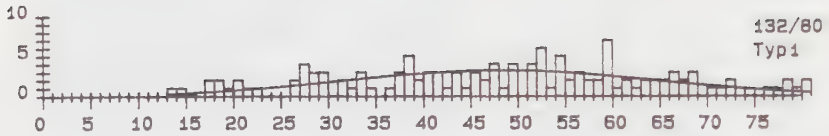


Abb. 19 Flächenhistogramme mit Gaußkurven einer Progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Fläche, breite Verteilungen mit vielen kleinen Abweichungen; zahlreiche Fasern im hypertrophischen, wenige im atrophischen Bereich. Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Verteilungen beider Fasertypen.

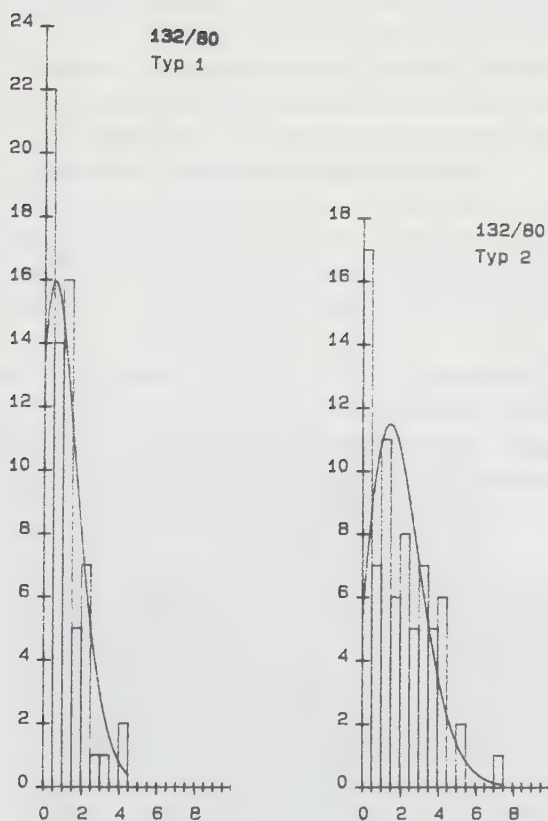


Abb. 20 Histogramme der Abweichungen von den Gaußkurven der Abb. 19.

Bei beiden Fasertypen zu viele kleine Abweichungen im Intervall $[0, 0.5]$, ansonsten ausgezeichnete Übereinstimmung mit den theoretischen Poisson-Verteilungen.

4.2.1.2. Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener und Gliedergürteldystrophie (Limb-Girdle-Dystrophie)

Diese beiden Krankheitsbilder zeigen große Ähnlichkeit und werden daher gemeinsam besprochen. Die zwei hier angeführten Beispiele weisen insofern eine Besonderheit auf, als es sich um eine relativ stark ausgeprägte Gliedergürteldystrophie handelt, während die Beckengürteldystrophie (Becker-Kiener) einen vergleichsweise leichten Befund darstellt.

Morphologie:

Beiden gemeinsam ist ein schon in der Übersicht zu bemerkender Umbau des Muskels in Form einer Fibrose. Diese ist bei der Gliedergürteldystrophie (s. Abb. 21) eine sowohl peri- als auch endomysiale Bindegewebsvermehrung. Durch einstrahlende Bindegewebssepten entsteht stellenweise eine Pseudoläppchenstruktur.

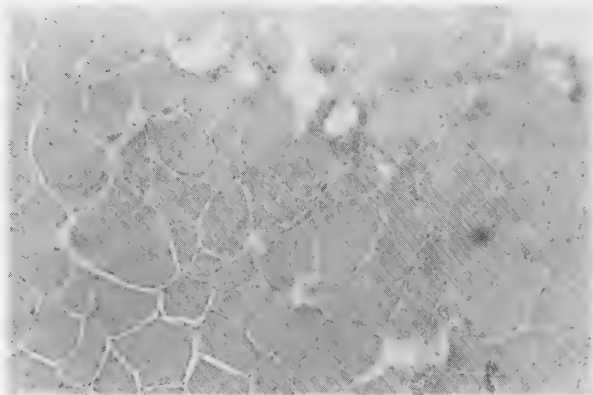


Abb. 21 Ausgeprägte Gliedergürteldystrophie (Limb-Girdle)

Leichte bis mittelstarke peri- und endomysiale Fibrose mit stellenweiser Pseudoläppchenstruktur. Vermehrte zentralständige Kerne. Hyaline, seltener granuläre Faserdegenerationen und komplette bzw. inkomplette Faserspaltungen.

(Biopsie Nr. 239/80; HE x 100)

Die subsariolennalen Kerne erscheinen zahlenmäßig nicht erhöht, strukturell sind sie teilweise mäßig aktiviert. Die zentralständigen Kerne sind deutlich vermehrt. Disseminiert im Parenchym verteilt finden sich verschiedene degenerative Faserveränderungen in Form kompletter bzw. inkompletter hyaliner und seltener granulärer Degenerationen. Relativ häufig trifft man vollständige oder unvollständige Faserspaltungen sowie Satellitenzellproliferationen.

Bei der im vorliegenden Falle nur leicht ausgeprägten Beckengürteldystrophie (Abb. 22) findet man die Fibrose vorwiegend perimysial und nur geringer endomysial, die Pseudoläppchenstruktur ist nur angedeutet.

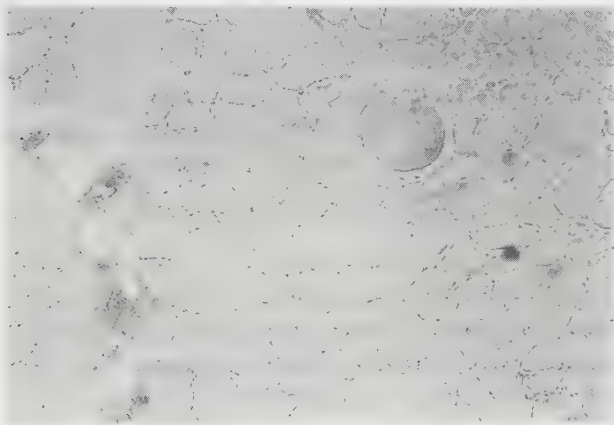


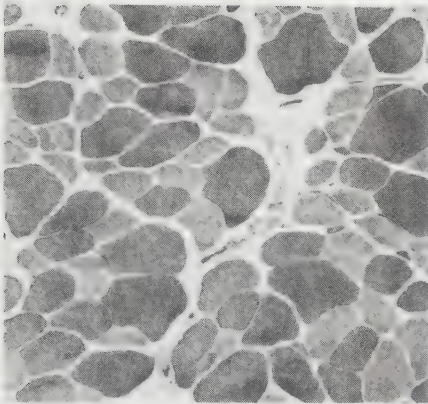
Abb. 22 Relativ leicht ausgeprägte Muskeldystrophie vom Typ
Becker-Kiener
Vorwiegend perimysiale Fibrose mit angedeuteter Pseudo-
läppchenstruktur. Gruppierte Faseruntergänge.
(Biopsie Nr. 61/80; van Gieson x 100)

Die subsarkolemmalen Kerne erscheinen zahlenmäßig nur geringfügig erhöht, sind aber strukturell überwiegend deutlich aktiviert. Die zentralständigen Kerne sind etwas über die Norm vermehrt. Degenerative Faseränderungen sind nur spärlich vorhanden als teilweise ausgesprochen fokale, hyaline bzw. granuläre Degenerationen. Im Gegensatz zur Limb-Girdle-Dystrophie treten die Faseruntergänge gruppiert auf (s. a. Abb. 24).

Myometrie:

Die Meßergebnisse sind in der Abb. 23 und Abb. 24 angegeben. Die morphometrische Charakterisierung zeigt bei beiden Myopathien eine ausgeprägte Variabilität aller Faserflächen, die in den stark erhöhten Variationskoeffizienten zum Ausdruck kommt. Die Flächenmittelwerte liegen sämtlich im Normbereich, diejenigen der Typ 1-Fasern allerdings an der Grenze zum atrophischen Bereich. Nur bei der Dystrophie vom Typ Becker-Kiener sind beide Formfaktoren im Sinne einer Faserabrundung erhöht, bei der Limb-Girdle-Dystrophie liegen sie an der oberen Normbereichsgrenze. Auch die sekundären Abweichungssummen a_2 und ihre Varianzen v_2 nehmen mit Ausnahme der Varianz v_{21} des Fasertyps 1 der Beckengürteldystrophie pathologisch hohe Werte an. Der Grund dafür wird in der Diskussion noch erläutert.

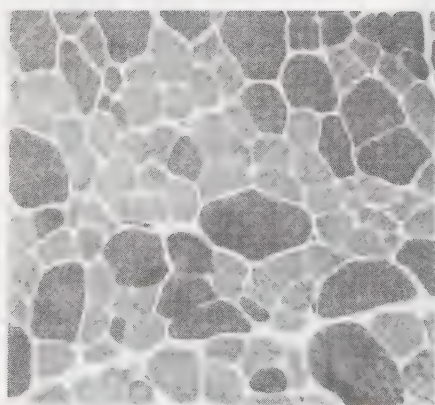
Die morphologische Grundlage dieser myometrischen Ergebnisse stellen die Standard ATPase Präparate dar, von denen in den Abb. 23 und Abb. 24 je eines für die beiden Myopathien gezeigt ist.



μ	F	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_1$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
μ	F	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_2$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.239/80 ATPase x 100	
μ	9,9		25,1			
F	832		829			
V	66,1		57,3			
a_2	29,3		31,1			
v_2	3,7		3,0			
a_1	111,7		107,4			
v_1	14,6		1,9			

Abb. 23 Gliedergürteldystrophie (Limb-Girdle-Dystrophie)

Regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit etwa gleich vielen Typ 1- und Typ 2-Fasern. Ausgeprägte Kalibervariationen mit Atrophie und Hypertrophie beider Fasertypen und geringer Abrundungstendenz sowie Faserspaltungen: Typ 1 deutlich kleiner als Typ 2, z.T. stark atrophisch.



μ	$\overline{F}$	$\overline{V}$	$\overline{a_2}$	$\overline{v_2}$	$\overline{a_1}$	$\overline{v_1}$
μ	$\overline{F}$	$\overline{V}$	$\overline{a_2}$	$\overline{v_2}$	$\overline{a_1}$	$\overline{v_1}$
	Typ 1		Typ 2			
μ	11,2		25,1		Biopsie	
F	858		839		Nr. 61/81	
V	48,7		79,4		ATPase	
a_2	26,7		32,8		x 100	
v_2	0,7		4,0			
a_1	106,9		112,9			
v_1	9,1		1,9			

Abb. 24 Beckengürteldystrophie (Typ Becker-Kiener)

Regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit deutlichem Überwiegen der Typ 1-Fasern und Gruppen von atrophischen Fasern. Beide Fasertypen zeigen enorme Kaliberschwankungen und Abrundung. Während die Typ 1-Fasern eher atrophisch sind, erscheinen die Typ 2-Fasern stark hypertrophisch.

In der Übersicht lassen die beiden Abbildungen ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit normaler Fasertopologie bei der Limb-Girdle-Dystrophie (Abb. 23) erkennen. Bei der Becker-Dystrophie (Abb. 24) allerdings fällt ein zahlenmäßig deutliches Überwiegen der Typ 1-Fasern auf. Viele von diesen sind atrophisch, abgerundet und zeigen ebenso wie die erheblich größeren, oft stark hypertrophischen Typ 2-Fasern ausgeprägte Kalibervariationen. Auch bei den Typ 2-Fasern ist eine Abrundungstendenz feststellbar. Im Gegensatz dazu ist bei den Fasern der Gliedergürteldystrophie die Polygonalität noch besser erhalten, wenngleich auch hier viele abgerundete Fasern vorkommen. Ein bedeutsamer Unterschied ist darin zu sehen, daß bei dieser Myopathie einige Typ 1-Fasern große, bis in den hypertrophischen Bezirk reichende Flächenwerte aufweisen (s. auch Abb. 25) und vermehrt Faserspaltungen auftreten. Die Kaliberschwankungen sind auch hier bei beiden Fasertypen enorm, die Typ 1-Fasern vielfach atrophisch und sehr viel kleiner als die oft mit extremer Hypertrophie einhergehenden Typ 2-Fasern.

Die graphische Umsetzung der histometrischen Ergebnisse in Form von Flächenhäufigkeitsverteilungen und deren Abweichungen von der Normalverteilung mit entsprechenden Histogrammen bringen die nachfolgenden Abb. 25 - 28.

In der Abb. 25 und Abb. 26 sind die Histogramme der Gliedergürteldystrophie dargestellt. Die Linksverschiebung des Histogramms beim Fasertyp 1 in den atrophischen Bereich hinein kommt sehr klar in der Abb. 25 zum Ausdruck. Dort treten einige große Abweichungen auf. Zusätzlich kommen einige wenige Fasern im stark hypertrophischen Bereich vor und bedingen einerseits mit einer erhöhten Flächenvariabilität, andererseits viele kleine Abweichungen im Intervall $[0,1]$. Diesen Sachverhalt gibt die Abb. 26 durch das Histogramm der Abweichungen wieder. Die Approximation durch die Poissonverteilung ist dementsprechend schlecht.

Anders liegen die Verhältnisse beim Fasertyp 2. Die Flächenhäufigkeitsverteilung ist wegen der enormen Kaliberschwankungen sehr breit und flach mit atrophischen und stark hypertrophischen Flächen, deutlich höherem Flächenmittelwert als beim Typ 1 und vielen kleinen Abweichungen von der Gaußkurve.

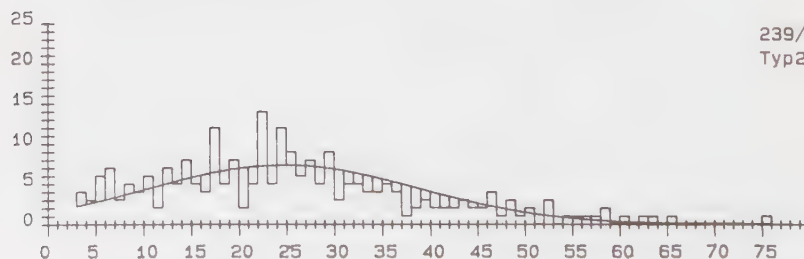
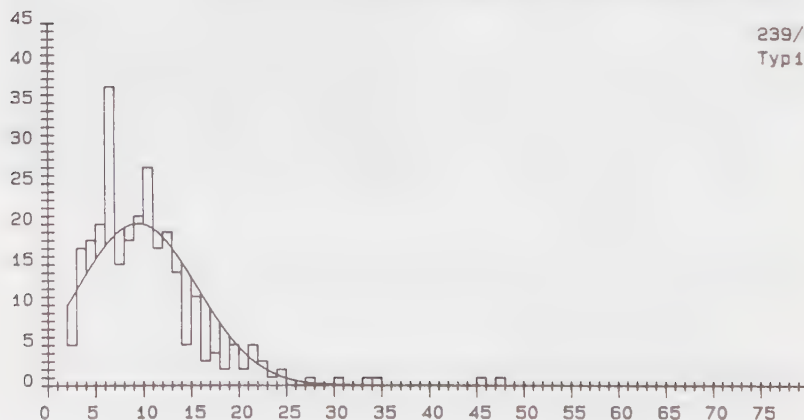
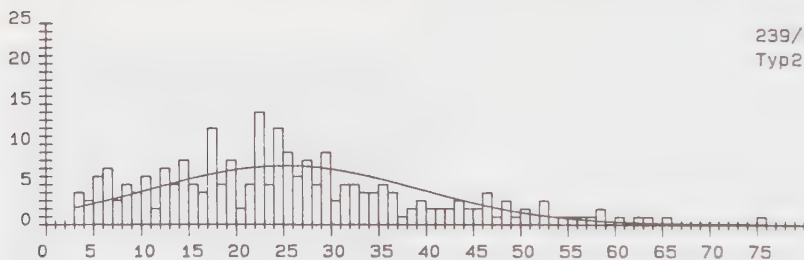
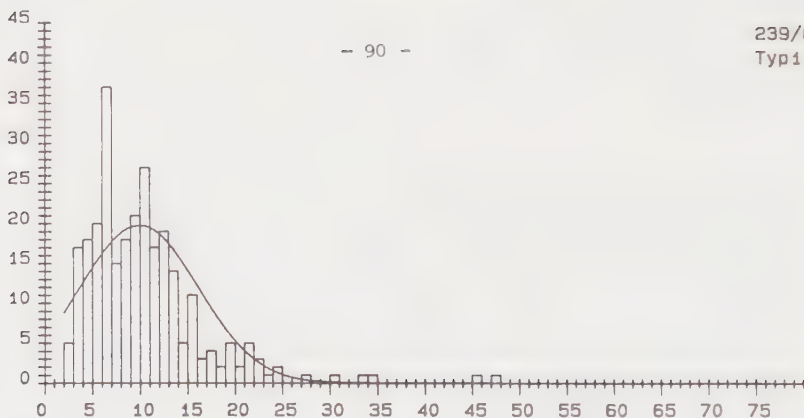


Abb. 25 Flächenhäufigkeitsverteilungen mit deren Abweichungen von der Gaußkurve bei einer Limb-Girdle-Dystrophie (Erläuterungen im Text)

Diese sind, wie aus dem Histogramm der Abweichungen von Abb. 26 hervorgeht, von der Größenordnung 0-0,55 und rufen eine große Deviation mit konsekutiver Varianzerhöhung von der Poissonverteilung hervor (s. Werte bei Abb. 23). Sonst jedoch ist die Übereinstimmung zwischen der tatsächlichen und der theoretischen Verteilung geradezu als hervorragend zu bezeichnen.

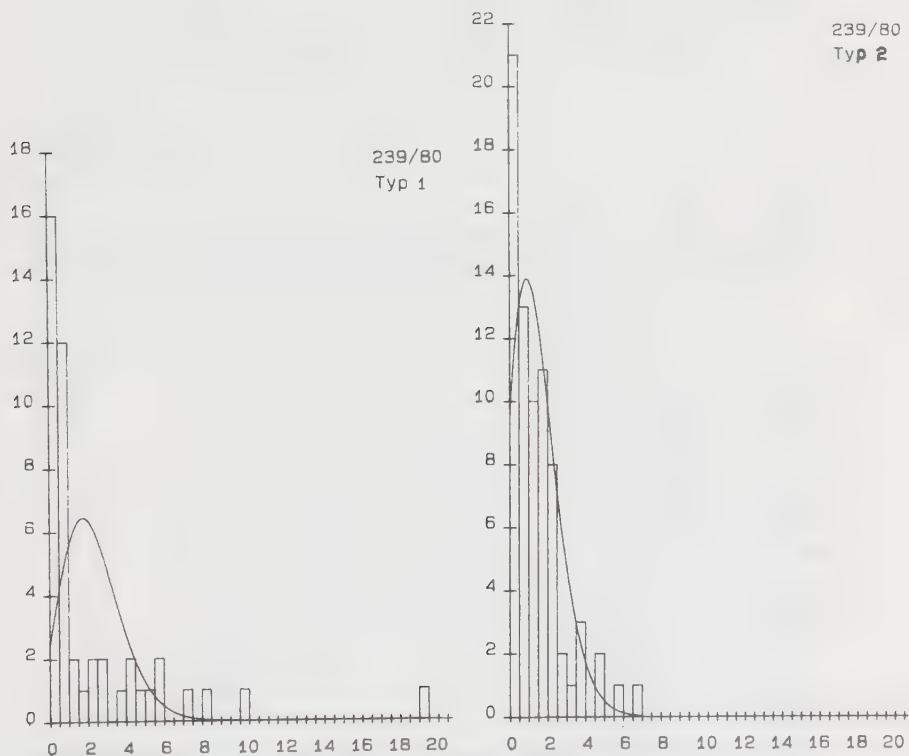
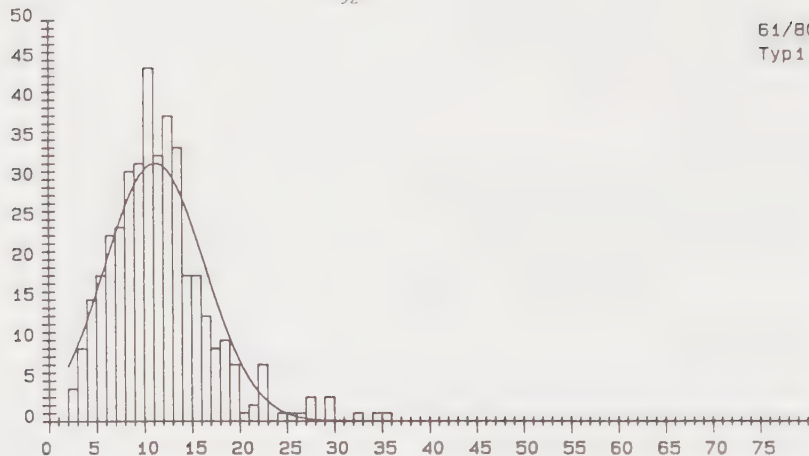
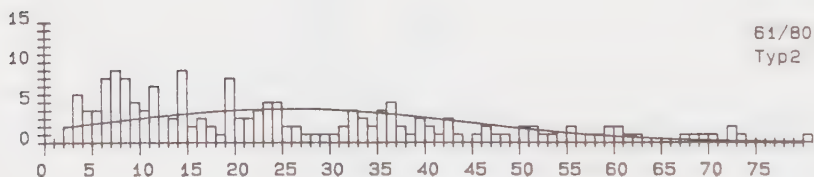


Abb. 26 Histogramme der Abweichungen bei einer Gliedergürtel-dystrophie (Limb girdle). Bis auf die Abweichungen im Intervall 0,0.5 ausgezeichnete Übereinstimmung mit der Poissonverteilung beim Typ 2. Schlechte Approximation wegen vieler kleiner, mittlerer und großer Abweichungen dagegen beim Typ 1.

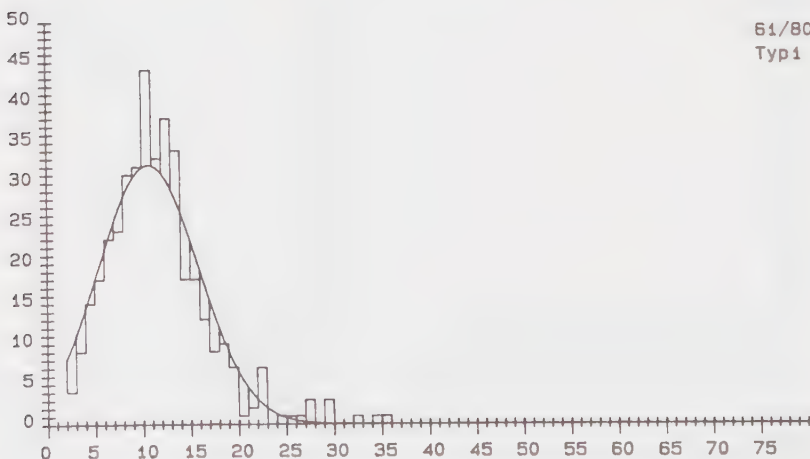
61/80
Typ1



61/80
Typ2



61/80
Typ1



61/80
Typ2

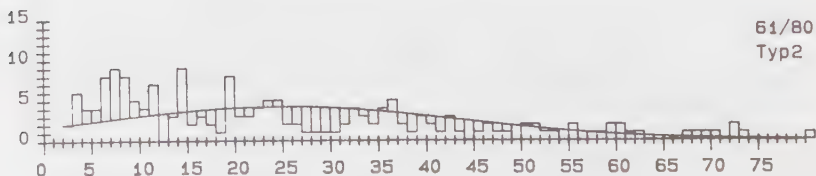


Abb. 27 Flächenhäufigkeitsverteilungen bei einer Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener

In der Abb. 27 sind die Flächenhäufigkeitsverteilungen der Beckengürteldystrophie vom Typ Becker-Kiener aufgetragen. Die Ähnlichkeit mit den Histogrammen der Abb. 25 ist erstaunlich groß. Es ergeben sich auch keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte von wenigen Ausnahmen abgesehen. Diese bestehen zum einen darin, daß beim Typ Becker-Kiener offensichtlich die Typ 1-Fasern vorherrschen und zum anderen diese kaum und wenn, dann nur leicht hypertrophisch sind. Auf Grund dessen treten erheblich weniger kleine Abweichungen auf (s. Abb. 28), so daß die sekundäre Varianz v_{21} normal ist (s. Abb. 24). Das Histogramm der Abweichungen wird aber auch hier in Anbetracht der gehäuft vorkommenden mittleren Deviationen nur schlecht durch eine Poissonverteilung approximiert. Beim Typ 2 dagegen ist die Übereinstimmung wieder ganz ausgezeichnet, wenn man von der Überhöhung der Klasse 0-0.5 absieht.

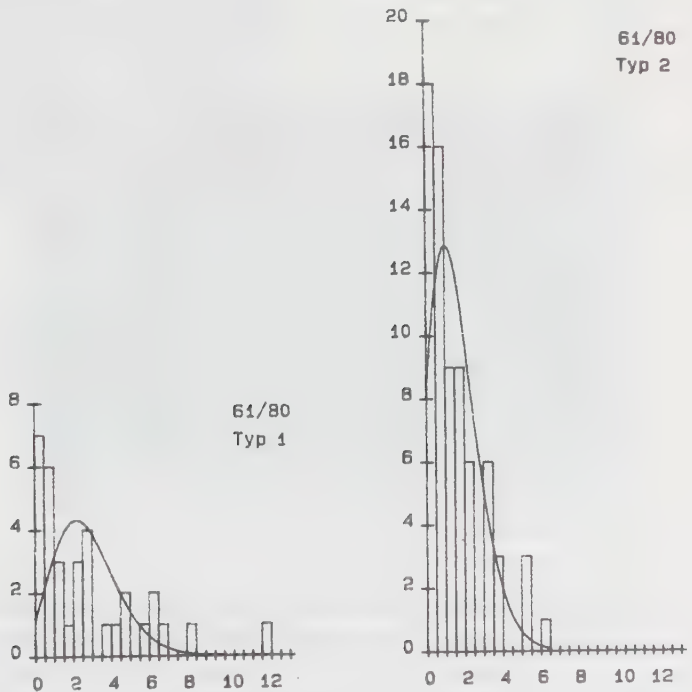


Abb. 28 Histogramme der Abweichungen bei einer Beckengürteldystrophie vom Typ Becker-Kiener. Bis auf die kleinen Abweichungen im Intervall $[0,1]$ ausgezeichnete Übereinstimmung mit der Poissonverteilung beim Typ 2, schlechte dagegen beim Typ 1.

4.2.1.3. Facio-Scapulo-Humerale Muskeldystrophie

Morphologie:

Abb. 29 zeigt in der Übersicht stellenweise leichte, hie und da aber auch mittelstarke, relativ diffuse Umbauvorgänge in Form einer Vermehrung sowohl des peri- als auch geringer des endomysialen Bindegewebes sowie interfaszikuläre Vakutfetteinlagerungen. Gelegentlich resultiert wegen der die Muskelfasern umscheidenden Fibrose eine leichte Pseudoläppchenstruktur.

Der Querschnitt läßt den zahlenmäßig gering oberhalb der Norm liegenden Kernbesatz und pathologisch vermehrt zentralständige Kerne erkennen. Immer wieder finden sich degenerative Faserveränderungen in Form der hyalinen, teils granulären, teils vacuolären Degeneration.



Abb. 29 FSH-Muskeldystrophie

Typische degenerative Faserveränderungen in Form der hyalinen, granulären und vacuolären Degeneration.

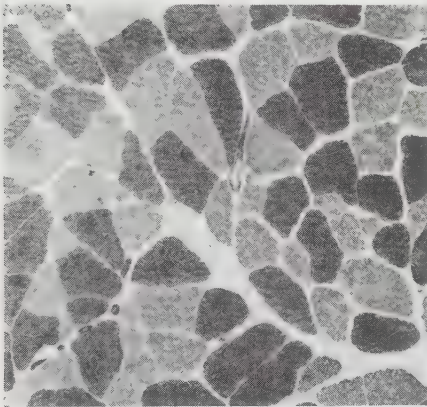
Links unten eine nekrotisch zerfallene Faser mit sekundärer Phagocytose.

Kernbesatz zahlenmäßig oberhalb der Norm, vermehrt zentralständige Kerne.

(Biopsie Nr. 18/80; Trichrom x 100)

Myometrie:

Grundlage der Myometrie bilden die Standard-ATPase-Präparate, von denen die Abb. 30 zusammen mit den Meßergebnissen einen Ausschnitt zeigt.



μ F $\overline{V}$ $\overline{a_2}$ $\overline{v_2}$					$\overline{a_1}$ v_1	
μ F V $\overline{a_2}$ $\overline{v_2}$					a_1 v_1	
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.18/80 ATPase x 100	
μ	20,0		29,2			
F	824		777			
V	61,6		36,2			
a_2	19,8		25,4			
v_2	0,4		3,2			
a_1	109,5		68,8			
v_1	3,7		1,0			

Abb. 30 FSH-Dystrophie

Besonders auffällig die großen Typ 2-Fasern und die starken Kalibervariationen über alle Größenordnungen vornehmlich beim Fasertyp 1. Daneben erkennt man noch besonders kleine Fasern, sog. small angular fibers.

Das Standard ATPase Präparat läßt besonders große Typ 2 Fasern in einem regelrecht differenzierbaren Schachbrettmuster erkennen, daneben fallen aber auch vereinzelt meßtechnisch atrophische Fasern auf, welche eckig elongiert sind und wie komprimiert zwischen zwei größeren Fasern erscheinen (s. Abb. 30 links unten). Diese Fasern heißen deshalb small angular fibers.

Die übrigen atrophischen Fasern sind in der großen Mehrzahl dem Fasertyp 1 zuzuordnen, der insgesamt ausgeprägte Kalibervariationen aufweist mit zusätzlichem Auftreten sehr großer Fasern.

Der Flächenmittelwert liegt mit 20,0 an der oberen Normgrenze, der Variationskoeffizient ist stark erhöht (61,6), ebenso die sekundäre Abweichung a_2 bei normaler zugehöriger Varianz v_2 . Viele Fasern, vornehmlich die kleineren, sind zudem abgerundet, die Messung des Formfaktors liefert einen hohen, aber noch im Normbereich liegenden Wert. Das entsprechende Ergebnis beim Fasertyp 2 ist dagegen völlig unauffällig. Vergleicht man mit dem Typ 1, so zeigen diese Fasern keine so starke Abrundungstendenz, auch die Kaliberschwankungen sind bei weitem nicht so ausgeprägt, der Variationskoeffizient liegt aber an der oberen Grenze der Norm (s. Abb. 30), ebenso der Flächenmittelwert. Deutlich erhöhte Werte bekommt man für die Abweichungssumme a_2 und für die Varianz v_2 .

Diese histometrischen Ergebnisse sind in den Abb. 31 und Abb. 32 graphisch dargestellt. Abb. 32 zeigt die Flächenhistogramme beider Fasertypen, Abb. 31 die Verteilungen der Abweichungen. Man sieht, daß der Typ 2 annähernd normalverteilt ist, das Histogramm jedoch eine große Ausdehnung besitzt. Es kommen sehr viele kleine Abweichungen vor, die nach Abb. 31 vornehmlich im Intervall $[0,0.5]$ liegen. Bis auf diese Überhöhung kann man das Histogramm der Abweichungen mit ausgezeichneter Näherung als binomialverteilt ansehen.

Beim entsprechenden Histogramm des Fasertyps 1 ist im Gegensatz dazu die Poissonverteilung keine gute Approximation mehr. Es treten sehr viele Abweichungen vor allem mittlerer Größe (3 - 5) auf, das Flächenhistogramm selbst hat nicht mehr die Glockenform einer Gaußverteilung, sondern stellt eine sehr breite, relativ flache Verteilung dar. Zusätzlich sind viele atrophische Fasern (Klassen 0 - 9) vorhanden, deutlich mehr als beim Typ 2.

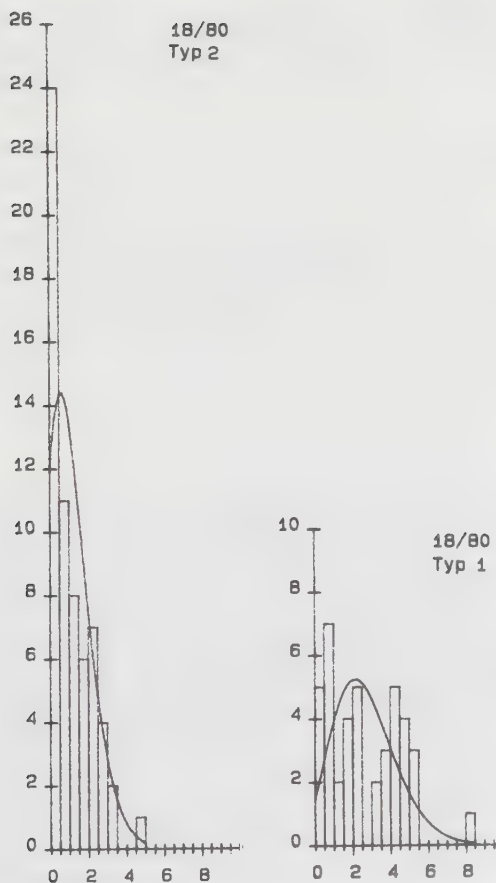


Abb. 31 Histogramme der Abweichungen bei einer FSH-Muskeldystrophie
 Beim Fasertyp 2 sehr kleine Abweichungen im Intervall $[0,0.5]$.
 Sonst ausgezeichnete Approximation durch eine Binomialverteilung.
 Schlechte Näherung dagegen beim Typ 1, da einerseits zu viele kleine Abweichungen auftreten, andererseits solche mittlerer Größenordnung (3 - 5) gehäuft vorkommen. Die ursprünglichen Flächenhäufigkeitsverteilungen sind in der Abb. 32 dargestellt.

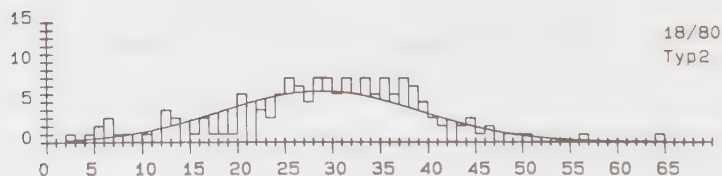
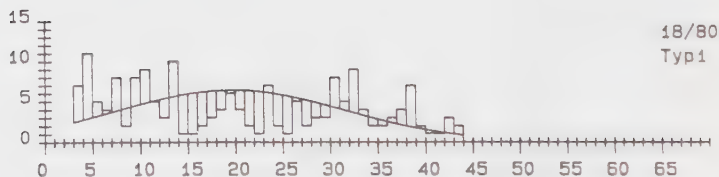
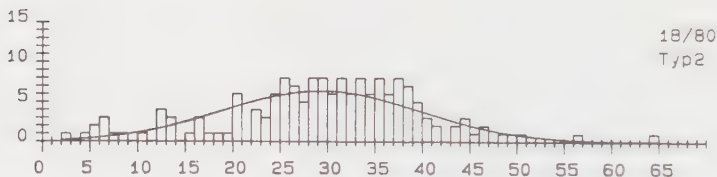
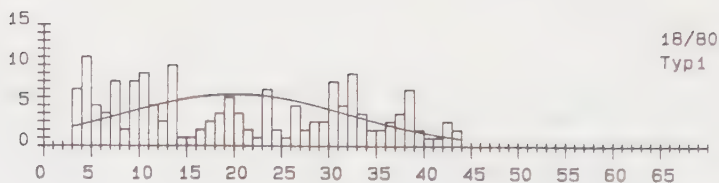


Abb. 32 Flächenhäufigkeitsverteilungen einer FSH-Muskeldystrophie

Typ 2 annähernd normal, aber sehr breit verteilt (viele kleine Abweichungen)

Typ 1 ebenfalls sehr breit, aber nicht mehr normalverteilt. Ausgeprägte Kalibervariationen mit großen und kleinen Fasern bei beiden Typen, v.a. beim Typ 1. Flächenmittelwerte an der oberen Normgrenze.

4.2.1.4. Ophthalmoplegia plus

Morphologie:

Obwohl die vorliegende Muskelbiopsie sowohl morphologisch (s. Abb. 33 - 35) als auch myometrisch (s. Abb. 36) nur minimal myopathisch verändert ist, wird sie dennoch an dieser Stelle besprochen, weil sie aufgrund der zahlreichen sog. "ragged red fibers" für das Krankheitsbild typisch ist.

Die Übersicht (Abb. 33) zeigt keinen wesentlichen Umbau des Muskels. In der Fettfärbung fallen zahlreiche, über das gesamte Parenchym verstreute Einzelfasern auf, welche eine eindeutig vermehrte Fettbestäubung aufweisen (Abb. 33).

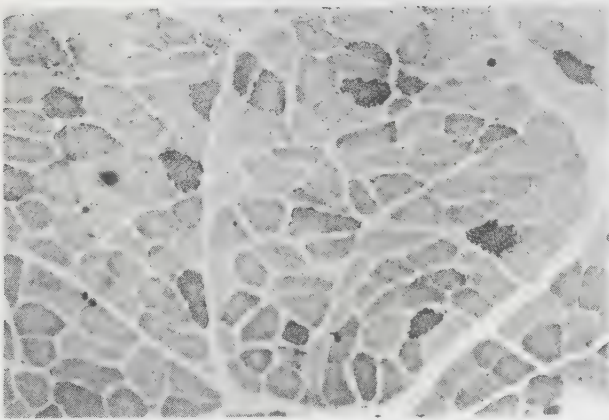


Abb. 33 Ophthalmoplegia plus

Zahlreiche über das Parenchym verstreute Einzelfasern
mit eindeutig vermehrter Fettbestäubung
(Biopsie Nr. 14/80; Fettfärbung x 100)

Bei der Darstellung der oxydativen Enzyme fällt ein vorwiegend subsarcolemmal vermehrtes und im Muster vergrößertes Reaktionsmuster auf (Abb. 34). Nach dem Ausfall der NADH- und ATPase-Reaktion handelt es sich um Typ 1-Fasern.

Die Bezeichnung "ragged red fibers" leitet sich von der Trichromfärbung (Abb. 35) ab, in der diese Fasern intensiv rot erscheinen. In der Abb. 35 zeigen sie auch stark aktivierte subsarcolemmale Kerne mit prominenten Nukleolen sowie teilweise beträchtliche, vorwiegend subsarcolemmale fibrillenfreie Spatien, welche etwas krümeliges Material enthalten. Elektronenmikroskopisch erweist sich letzteres häufig als Akkumulation von Mitochondrien.

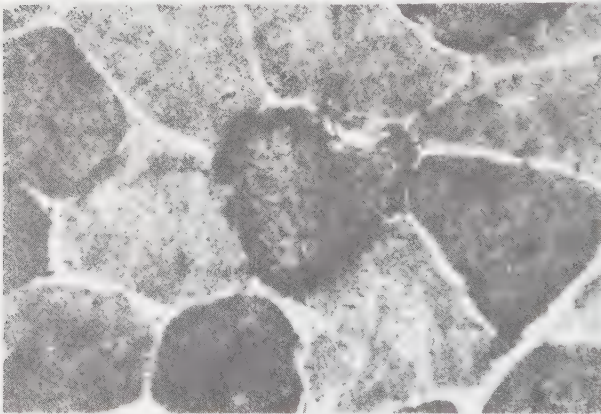


Abb. 34 Ophthalmoplegia plus

In Bildmitte eine dunkel gefärbte Typ 1-Faser
mit vorwiegend subsarcolemmal vermehrtem und
vergrößertem Reaktionsmuster

(Biopsie Nr. 14/80; NADH x400)

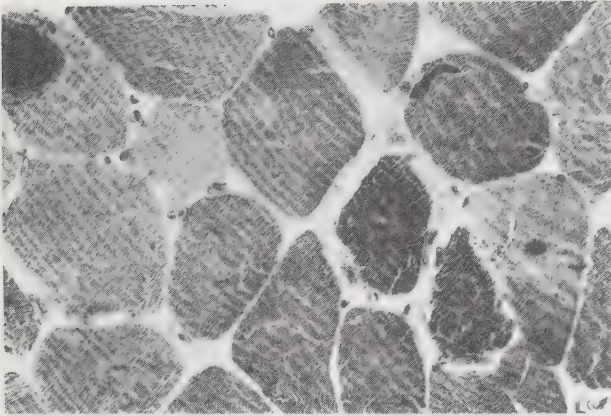


Abb. 35 Ophthalmoplegia plus

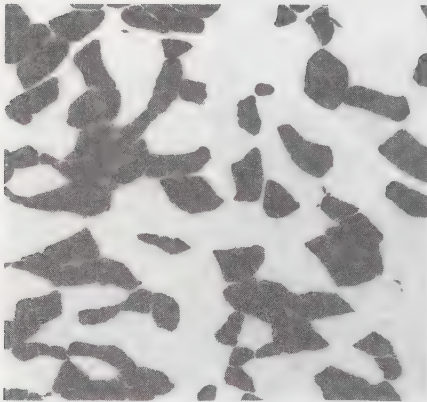
Man erkennt zwei intensiv rot gefärbte Fasern mit subsarcolemmalen fibrillenfreien Spatien, welche etwas krümeliges Material enthalten, sowie aktivierte subsarcolemmale Kerne mit prominenten Nukleolen.

(Biopsie Nr. 14/80; Trichrom x 400)

Myometrie:

Die Vermessung des Muskelparenchyms liefert die in Abb. 36 angegebenen Werte.

Der Vergleich mit den Normwerten aus Tab. 3 zeigt, daß die Abweichungssumme a_{12} beim Typ 2 an der oberen Normgrenze liegt. Nach Abschn. 2.2.4. über paranormale Werte ist er bei einer negativen Curtosis (Curt = -0,8) als pathologisch zu betrachten und Ausdruck einer leichten myopathischen Formalteration des Histogramms beim Typ 2 bei unauffälliger Verteilung der Typ 1-Fasern. Der Formfaktor beim Typ 1 liegt mit 825 ebenfalls paranormal hoch. Da auch hier die Curtosis negativ ist (Curt = -0,1), sollte man ihn in Analogie zu dem in Abschn. 2.2.4. Gesagten als pathologisch erhöht ansehen im Sinne einer leichten Abrundungstendenz. Alle übrigen Werte dieses Fasertyps befinden sich innerhalb der Normbereichsgrenzen.



μ	$\bar{F}$	V	a_2	v_2	a_1	v_1
μ	F	$\bar{V}$	a_2	v_2	$\bar{a}_1$	v_1
	Typ 1		Typ 2			
μ	14,2		14,7		Biopsie Nr.14/80	
F	825		791			
V	24,7		49,5		ATPase x 100	
a_2	9,7		11,7			
v_2	0,3		0,3			
a_1	33,9		62,5			
v_1	2,1		2,6			

Abb. 36 Ophthalmoplegia plus

Minimal myopathisch veränderter Skelettmuskel mit teilweise abgerundeten Typ 1-Fasern. Deutliche Kalibervariationen beim Typ 2.

Das Gleiche gilt für den Typ 2, bei dem bis auf den stark erhöhten Variationskoeffizienten alle Parameter unauffällig sind. Alle diese Werte sind quantitativer Ausdruck der in Abb. 36 zu sehenden Veränderungen. Man erkennt die deutlich vermehrten Kalibervariationen beim Fasertyp 2 bei regelrechter polygonaler Faserkonfiguration. Im Gegensatz dazu zeigt der Typ 1 normale Größenschwankungen, ein Teil seiner Fasern weist allerdings eine leichte bis deutliche Abrundung auf. Die Faseranordnung ist nach Art eines Schachbrettes normgerecht.

Die metrischen Ergebnisse spiegeln sich in der graphischen Darstellung der Flächenhäufigkeitsverteilungen und ihrer Abweichungen in der Abb. 37 wider. Völlig unauffällig und weitgehend normalverteilt repräsentiert sich der Fasertyp 1, das Histogramm der Abweichungen ist mit ausgezeichneter Näherung als binomialverteilt anzusehen.

Die Verteilung der Flächenhäufigkeiten beim Typ 2 ist deutlich verbreitert, es treten hauptsächlich kleine Abweichungen auf. Insgesamt jedoch kann man noch von einer Normalverteilung sprechen, wenngleich auch einige atrophische Fasern zu größeren Abweichungen führen. Das Histogramm der Abweichungen aber wird noch sehr gut durch eine Poisson-verteilung approximiert.

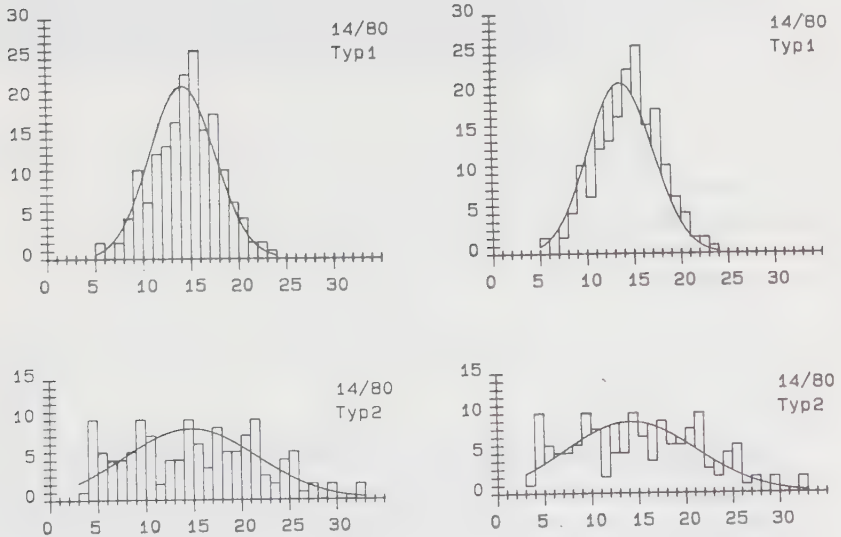


Abb. 37 Flächenhäufigkeitsverteilungen bei einer Ophthalmoplegia plus
Unauffälliges, normalverteiltes Flächenhistogramm beim Fasertyp 1
Breite Verteilung mit erhöhter Variabilität der Faserfläche beim Typ 2, der aber insgesamt noch relativ gut normalverteilt ist.

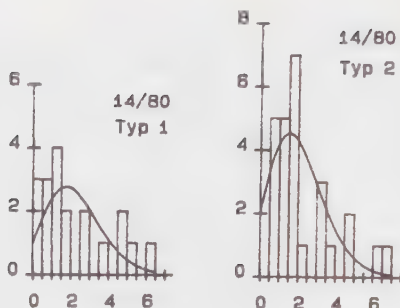


Abb. 38 Histogramme der Abweichungen von den Gaußkurven der
Abb. 37
Sehr gut binomialverteilter Typ 1
Poissonverteilter Typ 2 mit etwas zu vielen
kleinen Abweichungen

4.2.1.5. Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert)

Morphologie:

Die typischen morphologischen Veränderungen bei einer kernreichen Myopathie zeigt die Abb. 39.

Die Übersicht läßt keinen stärkeren Umbau des Muskels erkennen, allenfalls eine ganz diskrete, fokale perimysiale Fibrose. Stellenweise stößt man auf singularär angeordnete, fast terminal atrophische Fasern in Form kerngefüllter Sarkolemmschläuche. Insgesamt sind sowohl die subsarkolemmalen als auch die zentralständigen Kerne deutlich vermehrt. Hin und wieder kann man eine auffallende subsarkolemmale Kernhaufenbildung erkennen. Die Kerne selbst erscheinen überwiegend aktiviert und enthalten zum Teil prominente Nukleolen. Nur in geringer Quantität finden sich hier und da sog. sarkoplasmatische Massen. Besonders auffällig sind gelegentlich nachweisbare Einzelfasern mit vergrößertem Fibrillenmuster und in der Histologie optisch leeren subsarkolemmalen Spatien. Diese Fasern zeigen Analogien zu sog. ragged red fibers, welche typischerweise bei einer Ophthalmoplegia plus auftreten.

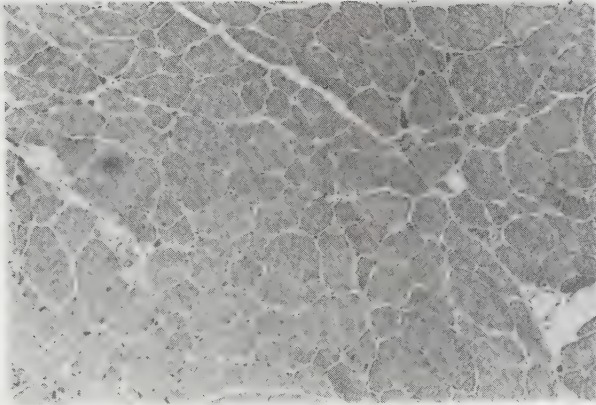


Abb. 39 Kernreiche Myopathie (Dystrophia myotonica)
Diskrete, fokale perimysiale Fibrose. Deutliche Vermehrung
der subsarkolemmalen und zentralständigen Kerne. In der
oberen rechten Bildhälfte auffallende subsarkolemmale
Kernhaufenbildungen (pyknotic nuclear clumps)
(Biopsie Nr. 238/80; HE x 100)

Myometrie:

Bei Betrachtung der in Abb. 40 angegebenen metrischen Ergebnisse fällt auf, daß von den 10 Parametern, welche nach (2.20) den Ausprägungsgrad festlegen, nur zwei oberhalb des Normbereiches liegen. Rein myometrisch handelt es sich also nur um eine gering ausgeprägte Myopathie. Auch die Morphologie läßt, wie bereits beschrieben, keinen stärkeren Umbau des Muskels erkennen. Dennoch wird diese Muskelbiopsie in diesem Abschnitt besprochen, weil sie mit einer zwar fokal betonten, aber doch deutlichen Typ 1-Faser-Atrophie einhergeht, welche in der Form des zugehörigen Flächenhistogramms (s. Abb. 41) klar zum Ausdruck kommt und typischerweise zu einer Erhöhung von Summe und Varianz der Abweichungen beim Typ 1 führt (s. Abb. 40), während der Fasertyp 2 völlig unauffällig und normalverteilt ist.

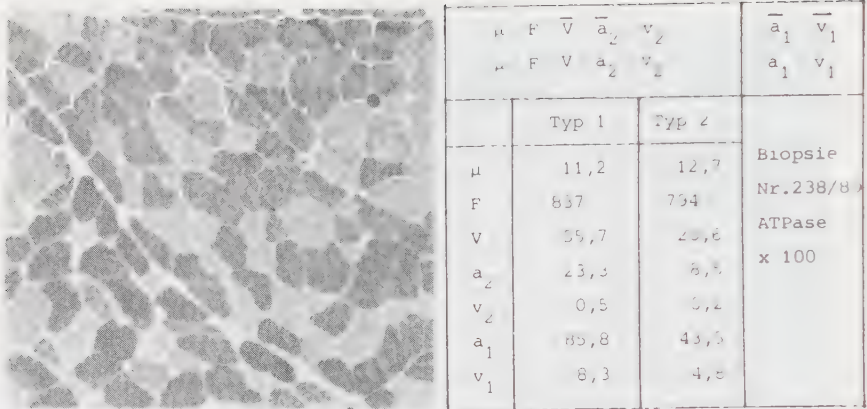


Abb. 40 Dystrophia myotonica

Deutliche, mehr fokal betonte Typ 1-Faser-Atrophie mit ausgeprägten Kaliberschwankungen und leichter Abrundungstendenz.

Typ 2-Fasern völlig unauffällig bei insgesamt regelrecht differenzierbarem Schachbrettmuster.

Beim Fasertyp 2 ist daher kein einziger Parameter pathologisch verändert und ist sowohl morphologisch als auch myometrisch als völlig unauffällig zu bezeichnen. Variationskoeffizient und sekundäre Abweichungssumme $\bar{a}_2$ des Typ 1 hingegen zeigen eine ausgeprägte Normabweichung nach oben. Der zugehörige Formfaktor nimmt mit 0,837 genau den Wert der oberen Normgrenze an und weist auf eine Abrundungstendenz dieses Fasertyps hin.

Der entsprechende Flächenmittelwert liegt mit 11,2 an der unteren Grenze des Normbereiches, viele Typ 1-Fasern sind jedoch, wie aus der Abb. 40 und Abb. 41 hervorgeht, deutlich atrophisch. Abb. 41 läßt zudem die ausgeprägten Kalibervariationen beim Typ 1 anschaulich erkennen. Man sieht aber auch, daß diese eher fokal betont mit Abrundung auftreten. Das Schachbrettmuster an sich ist sonst regelrecht differenzierbar und zeigt ebenso wie die Gesamtheit aller Typ 2-Fasern keine Auffälligkeiten.

Die histometrischen Ergebnisse sind in der Abb. 41, in der die Flächenhäufigkeitsverteilungen, ihre Abweichungen von der Gaußkurve und deren Histogramme dargestellt sind, graphisch veranschaulicht.

Am augenfälligsten sind die zahlreichen atrophischen Typ 1-Fasern, die viele Abweichungen mittlerer Größe (2 - 6) hervorrufen. Das Histogramm selbst ist stark rechtsschief ($\text{Skew} = 1,4$), weil auch noch größere Fasern vorkommen, die eine stattliche Anzahl kleiner Abweichungen von der Gaußkurve erzeugen. Insgesamt resultiert ein niedrig normaler Flächenmittelwert. Das Histogramm der Abweichungen läßt sich nicht mehr sinnvoll durch eine Poissonverteilung approximieren.

Im Gegensatz zum Typ 1 ist der Fasertyp 2 mit recht guter Näherung als normalverteilt zu betrachten. Es treten aber auch hier relativ viele mittelgroße Abweichungen auf, so daß das entsprechende Histogramm der Abweichungen nicht ganz die Form einer Bernoulliverteilung hat.

Die atrophischen Typ 1-Fasern führen in der zugehörigen Flächenhäufigkeitsverteilung zu einer Konzentration der Häufigkeiten im atrophischen Bereich. Die Illustration dieses Sachverhaltes demonstriert die Abb. 42, in der die Lorenzkurven aufgetragen sind.

Aufgrund der größeren Fläche zwischen Lorenzkurve und Diagonale weist der Fasertyp 1 eine deutlich höhere Konzentration auf als der normalverteilte Typ 2. Die Berechnung der Konzentrationsmaße liefert für den Typ 1 einen Wert von $C = 0,28$ und für den Typ 2 ein $C = 0,11$.

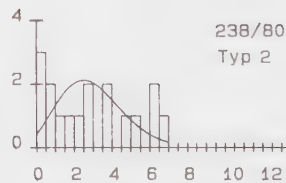
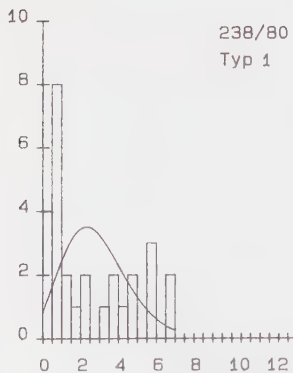
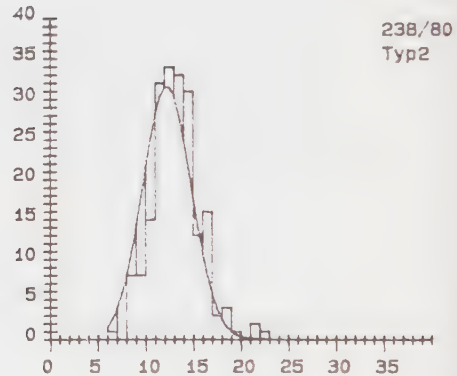
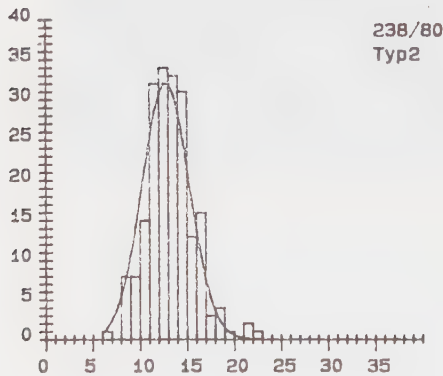
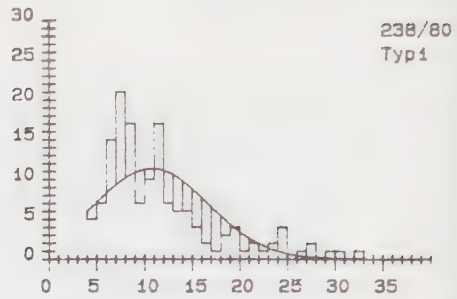
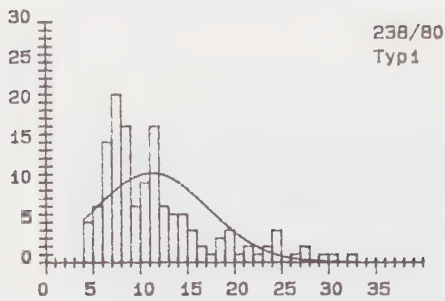


Abb. 41 Flächenhäufigkeitsverteilungen und Histogramme der Abweichungen einer kernreichen Myopathie (Dystrophia myotonica)

Zahlreiche atrophische Typ 1-Fasern mit vielen kleinen und mittleren Abweichungen bei niedrig normalem Flächenmittelwert. Das Histogramm der Abweichungen (unten links) hat kaum Ähnlichkeit mit einer Poissonverteilung.

Unauffällige Verteilungen beim Typ 2.

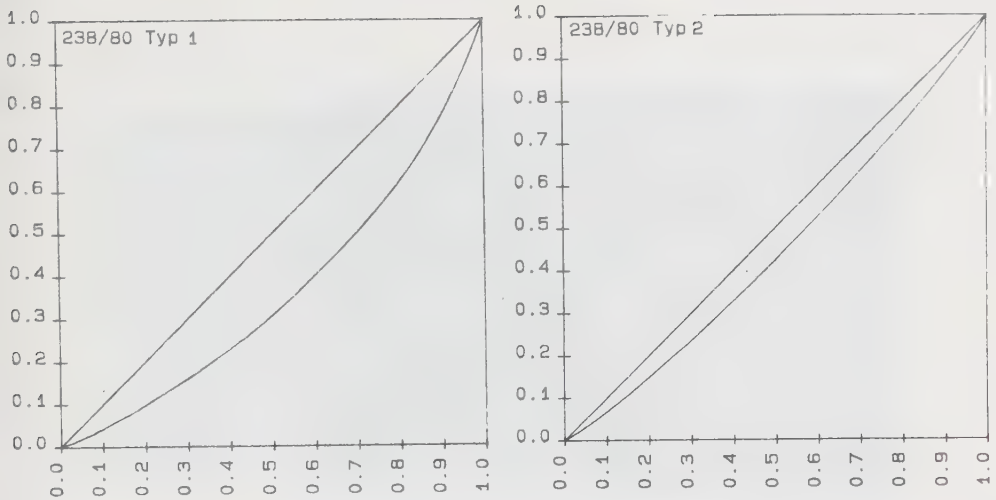


Abb. 42 Lorenzkurven zur Demonstration der Flächenhäufigkeitskonzentrationen einer kernreichen Myopathie (Dystrophia myotonica)

Deutlich erhöhte Konzentration beim Typ 1 (große Fläche zwischen Lorenzkurve und Diagonale) im Vergleich zu einer Normalkonzentration beim Typ 2

4.2.2. Kongenitale Myopathien

4.2.2.1. Kongenitale zentronukleäre Myopathie

Morphologie:

Die für diese Erkrankung charakteristischen morphologischen Veränderungen sind aus der Abb. 43 ersichtlich.

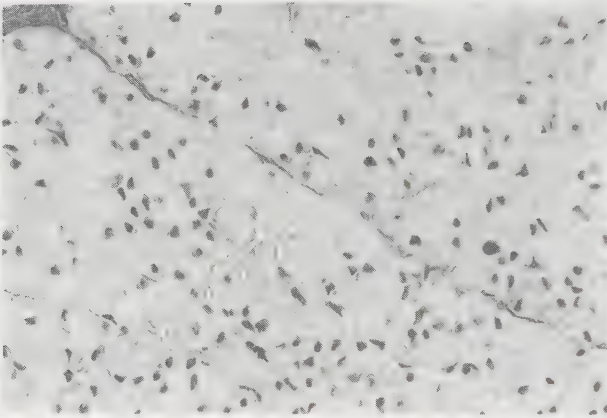


Abb. 43 Kongenitale zentronukleäre Myopathie
Abnorme Zentralisation der Kerne überwiegend in einer
atrophischen Faserpopulation. Die übrigen Fasern sind etwa
normal groß, aber ebenfalls deutlich abgerundet.
(Biopsie Nr. 141/80; van Gieson x 400)

In der Übersicht finden sich nur leichte Umbauvorgänge in Form einer im wesentlichen perimysialen Fibrose. Am auffälligsten ist im Querschnitt eine deutlich atrophische Faserpopulation, welche in einem ganz hohen Anteil zentrale Kerne enthält, während die übrigen Fasern in etwa normal groß sind. Die zahlreichen zentralen Kerne sind überwiegend bläschenförmig aufgetrieben und enthalten teilweise prominente Nukleolen. Bei vielen Fasern findet man überhaupt keinen subsarkolemmlen Kern. Gelegentlich ist um die zentralen Kerne herum ein fibrillenfreier Hof nachweisbar, andernorts trifft man nur auf eine zentrale Lochbildung im Sinne myotubulusähnlicher Strukturen (s. Abb. 44).

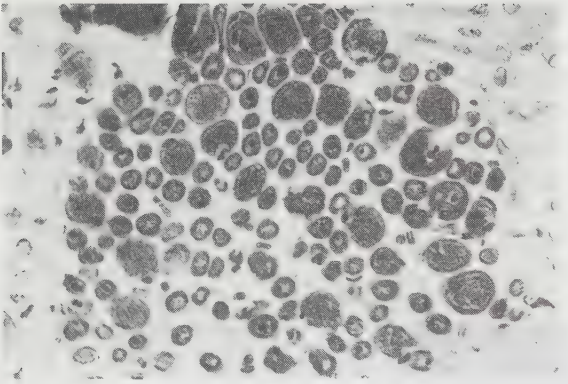


Abb. 44 Kongenitale zentronukleäre Myopathie
Zentrale Kerne in atrophischen Fasern mit gelegentlich
nachweisbarem fibrillenfreien Hof. Bei einigen Fasern
erkennt man nur eine zentrale Lochbildung.
(Biopsie Nr. 141/80; Trichrom x 400)

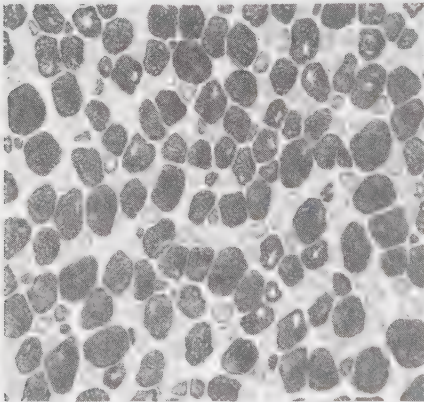
Myometrie:

Die Frage, welchem Fasertyp die atrophische Faserpopulation zuzuordnen ist, läßt sich mit Hilfe des Standard-ATPase-Präparates der Abb. 45 beantworten. Man erkennt ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit zwei größenmäßig völlig unterschiedlichen Faserpopulationen, wobei enzymhistochemisch die kleinen, atrophischen Flächen dem Typ 1 zuzuordnen sind. Wie die erheblich größeren Typ 2-Fasern sind sie deutlich abgerundet, lassen aber im Gegensatz zu letzteren keine pathologischen Kalibervariationen erkennen.

Bei der Formanalyse ergibt sich die für eine Hypotrophie bzw. für eine Atrophie charakteristische starke Erhöhung der Varianz der Abweichungen beim Typ 1 (s. Abb. 45), während diejenige des Typ 2 nur ganz minimal und nur fraglich pathologisch erhöht ist. Weit oberhalb des Normbereiches

allerdings liegt die Summe der Abweichungen a_{12} dieses Fasertyps, was auf eine myopathische Alteration hinweist.

Diese zeigt sich auch an den pathologisch erhöhten Formfaktoren beider Fasertypen. Erwartungsgemäß liegt der Faserflächenmittelwert beim Typ 1 im atrophischen Bereich, während er sich beim Typ 2 in der Nähe der oberen Normgrenze befindet. Die vermehrten Kalibervariationen dieses Fasertyps finden ihren Ausdruck im deutlich erhöhten Variationskoeffizienten und in der leicht angehobenen sekundären Abweichungssumme a_2 bei normaler Varianz v_2 .



$\bar{\mu}$ μ	$\bar{F}$ F	V $\bar{V}$	$\bar{a}_2$ $\bar{a}_2$	v_2 v_2	$\bar{a}_1$ $\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$ $\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.141/80 ATPase x 400	
μ	9,2		27,2			
F	369		383			
V	24,4		46,0			
a_2	10,4		22,8			
v_2	0,1		0,1			
a_1	53,9		159,2			
v_1	15,8		5,2			

Abb. 45 Kongenitale zentronukleäre Myopathie

Gut differenzierbares Schachbrettmuster mit deutlich atrophischen, abgerundeten Typ 1-Fasern. Die erheblich größeren Typ 2-Fasern sind ebenfalls abgerundet und zeigen vermehrte Kaliberschwankungen.

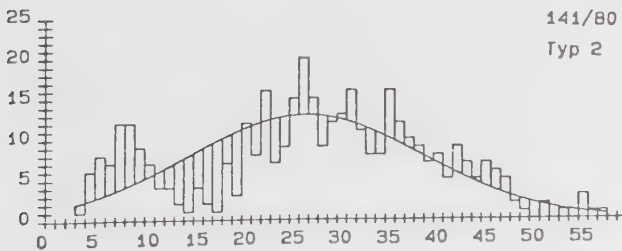
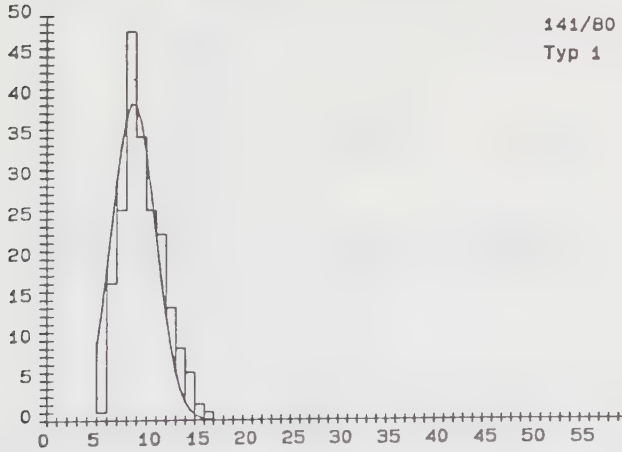
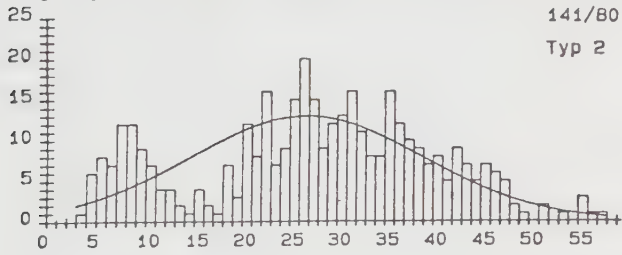
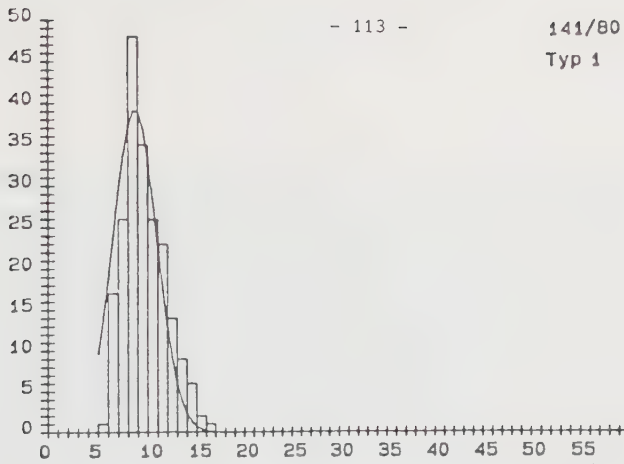


Abb. 46 Kongenitale zentronukleäre Myopathie mit Typ 1-Hypotrophie (Erläuterungen im Text)

Die Veranschaulichung der quantitativen Flächenanalyse bringen die beiden folgenden Abb. Nr. 46 und Nr. 47. In der Abb. 46 sind die Flächenhäufigkeitsverteilungen der Fasertypen dargestellt. Besonders auffällig das weit nach links in den atrophischen Bereich verschobene, weitgehend gaußverteilte Histogramm des Typ 1. Die Klasse am Mittelwert (Nr. 9) ist stark überbesetzt und erzeugt eine große Abweichung, die im Histogramm der Abweichungen (Abb. 47) neben zwei weiteren größeren Deviationen zum Vorschein kommt. Da diejenigen mittlerer Größe zum Teil fehlen, klafft das Histogramm in der Mitte und zeigt wenig Ähnlichkeit mit der eingezeichneten Bernoulliverteilung. Eine größere Übereinstimmung mit der zugehörigen Poissonverteilung läßt das Histogramm der Abweichungen beim Typ 2 erkennen. Bis auf die vermehrte Anzahl von Abweichungen im Intervall $[0,5, 1]$ ist die Approximation einigermaßen gut.

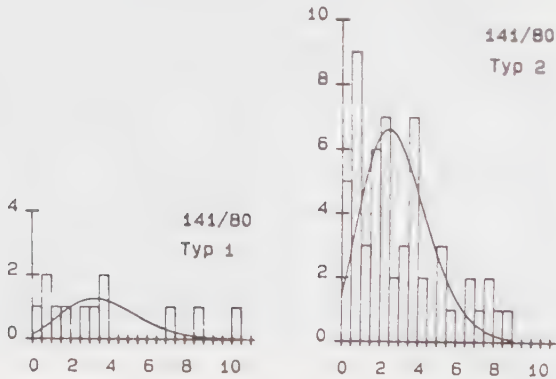


Abb. 47 Histogramme der Abweichungen einer kongenitalen zentronukleären Myopathie.

Einige kleine, drei größere und fehlende Abweichungen mittlerer Größe beim Typ 1; kaum Ähnlichkeit mit der eingezeichneten Binomialverteilung.

Bessere Approximation des Histogramms beim Typ 2 durch die Poissonverteilung; zu viele Abweichungen jedoch zwischen 0,5 und 1.

Der Grund für die zu vielen Abweichungen liegt in der Breite des ursprünglichen Histogramms, bedingt durch die vermehrten Kalibervariationen; neben atrophischen Fasern kommen auch hypertrophische vor. Der Flächenmittelwert ist im oberen Normbereich angesiedelt, gegenüber demjenigen des Fasertyp 1 deutlich nach rechts verschoben. Die Verteilung zeigt insgesamt noch große Ähnlichkeit mit der Gaußkurve, dementsprechend sind die Abweichungen von dieser, wie bereits erwähnt, relativ gut poissonverteilt (s. Abb. 47 rechts).

4.2.3. Myositiden

4.2.3.1. Polymyositis

Der Anteil der Polymyositiden an den stark bzw. typisch ausgeprägten Muskelbiopsien ist mit 9 % (5 Fälle) gering. Der Vergleich von Morphologie und Myometrie ist der Tab. 10 zu entnehmen. Aus denselben Gründen wie bei den degenerativen Myopathien in Tab. 9 ist myometrisch nur die Form der Flächenhistogramme angegeben. Letztere läßt bei fast allen Polymyositiden eine pathologisch erhöhte Summe sowie Varianz der Abweichungen von der Gaußkurve beim Fasertyp 2 erkennen, was damit zusammenhängt, daß diese Muskelerkrankung häufig mit einer Atrophie von Typ 2-Fasern einhergeht.

Zur Illustration sind zwei typische, aber unterschiedlich stark ausgeprägte Polymyositiden dargestellt:

Morphologie:

Die bei der weniger stark ausgeprägten Polymyositis vorhandenen typischen morphologischen Veränderungen zeigt die Abb. 48. In der Übersicht erkennt man zunächst quantitativ nicht sehr ausgeprägte, mehr fokal betonte Umbauvorgänge in Form einer herdförmigen sowohl endo- als auch perimysialen Fibrose mit Vacatfetteinlagerungen. Disseminiert im Parenchym verteilt finden sich zusätzlich teils perivascular betont, teils ohne erkennbare Zuordnung zu Gefäßen lymphohistiozytäre Infiltrate.

Tab. 10 Morphologie und Myometrie bei typischen Polymyositiden

Morphologie	Myometrie (Form der Flächen- histogramme)	Anzahl
Chronisch nekrotisierende Myopathie (chronische Polymyositis)	$\frac{\bar{a}_1}{\bar{a}_1} \frac{\bar{v}_1}{\bar{v}_1}$	1
Überwiegend ältere, stellenweise noch floride Polymyositis mit geringfügiger neurogener Muskelatrophie	$\frac{a_1}{\bar{a}_1} \frac{v_1}{\bar{v}_1}$	1
Chronische Polymyositis	$\frac{a_1}{\bar{a}_1} \frac{\bar{v}_1}{\bar{v}_1}$	2
Floride Polymyositis vom perifaszikulären Typ	$\frac{\bar{a}_1}{\bar{a}_1} \frac{\bar{v}_1}{\bar{v}_1}$	1

Vorwiegend in ihrer Nachbarschaft sieht man fokale betonte starke Parenchymveränderungen mit kompletten und inkompletten Fasernekrosen, deutlich aktivierten subsarcolemmalen und vermehrten zentralständigen Kernen. Als Ausdruck einer Regenerationstendenz werden basophile Fasern nachweisbar. Typisch sind auch moth eaten und ghost fibers (zur Definition dieser Begriffe siehe Dubowitz (18)), die man in den hier nicht gezeigten oxidativen Enzympräparaten darstellen kann.

Eine Steigerung der obengenannten morphologischen Veränderungen bietet die Biopsie Nr. 42/80, bei der es sich um eine stark ausgeprägte Polymyositis handelt (s. Abb. 49).

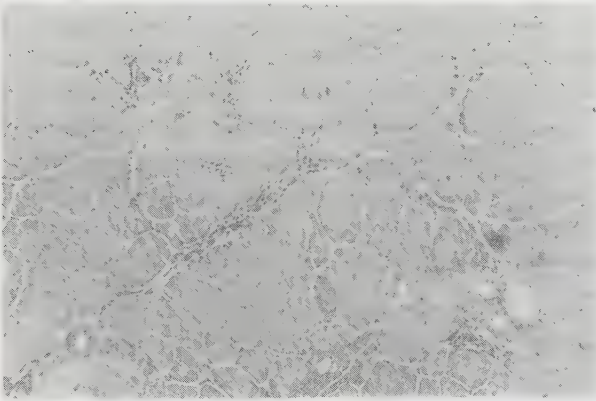
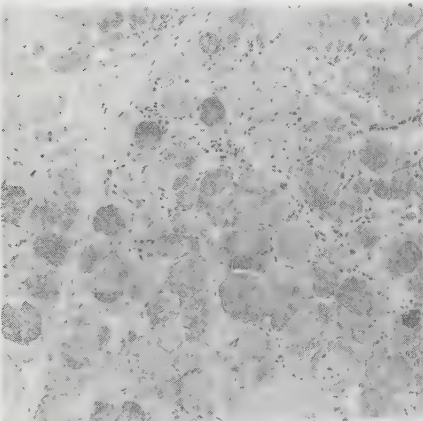


Abb. 48 Quantitativ weniger stark ausgeprägte Polymyositis

Disseminiert verteilte, teils perivascular betonte lymphohistiozytäre Infiltrate. In der Nachbarschaft Fasernekrosen und deutlich vermehrte zentralständige Kerne. Herdförmige endo- als auch perimysiale Fibrose. (Biopsie Nr. 186/80; HE x 100)



μ $\bar{\mu}$	$\bar{F}$ $\bar{F}$	V $\bar{V}$	a_2 a_2	v_2 v_2	a_1 $\bar{a}_1$	v_1 $\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.42/80 HE x 100	
μ	10,1		6,7			
F	852		836			
V	32,9		68,1			
a_2	7,5		21,5			
v_2	0,1		0,4			
a_1	37,4		168,5			
v_1	2,7		53,5			

Abb. 49 Stark ausgeprägte Polymyositis

Herdförmige, vorwiegend perimysiale Fibrose mit Pseudoläppchenstruktur. Stark abgerundete, z.T. erheblich atrophische Fasern mit enormen Kaliberschwankungen. Lymphohistiozytäre Infiltrate. Ausgeprägte Faserdegenerationen in Form der besonders deutlichen vacuolären, hyalinen und granulären Degeneration.

Die im Vergleich zur Abb. 48 deutlich stärkeren Umbauvorgänge im Sinne einer herdförmigen, perimysialen, stellenweise auch endomysialen Fibrose führen zu einer sog. Pseudoläppchenstruktur des Parenchyms. Unübersehbar ist die ausgeprägte Abrundung aller Fasern, die zum Teil enorme Kaliberschwankungen aufweisen. Viele von ihnen liegen meßtechnisch weit im atrophischen Bereich. Besonders deutlich erkennt man die degenerativen Faserveränderungen in Form der hyalinen, granulären und vacuolären Degeneration. Alle übrigen morphologischen Veränderungen sind im wesentlichen die gleichen wie bei der Biopsie Nr. 186/80 mit dem einen Unterschied, daß sie eben in erheblich stärkerem Ausmaße vorhanden sind. Dies kommt auch in den metrischen Ergebnissen zum Ausdruck (s. Abb. 49).

Myometrie:

Summe und Varianz der Abweichungen beim Typ 2 sind sehr stark erhöht als Ausdruck der ausgeprägten Typ 2-Faseratrophie bei normalen Werten für den Fasertyp 1.

Am Flächenmittelwert μ_2 sieht man die erhebliche Typ 2-Faser-Atrophie, der entsprechende Wert beim Typ 1 liegt an der unteren Normgrenze. Die in der Abb. 49 deutlich erkennbare Abrundung aller Fasern findet ihr histometrisches Korrelat in der Erhöhung beider Formfaktoren. Der weit über dem Normbereich liegende Variationskoeffizient beim Fasertyp 2 drückt die enormen Kaliberschwankungen dieses Typs aus.

Diese Kalibervariationen bewegen sich beim Typ 1 gerade noch innerhalb der Norm, der Variationskoeffizient befindet sich an der oberen Normgrenze. Dies gilt auch für die sekundäre Abweichung a_{22} , alle übrigen sekundären Deviationen sind unauffällig. Die Histogramme zu diesen Werten sind in der Abb. 50 dargestellt. Bei beiden Flächenhäufigkeitsverteilungen kommen sehr viele atrophische Fasern vor, in besonderem Maße beim Fasertyp 2, dessen Histogramm ganz nach links in den atrophischen Bereich verschoben ist und viele große und kleine Abweichungen aufweist. Der Fasertyp 1 ist annähernd normalverteilt, seine Verteilung liegt aber mit ihrem Mittelwert am Rand des atrophischen Bereiches.

Was die Histogramme der Abweichungen betrifft, so erhält man ähnliche Verteilungen wie die in der Abb. 53, dasjenige vom Typ 1 allerdings ist nicht mehr so gut binomialverteilt.

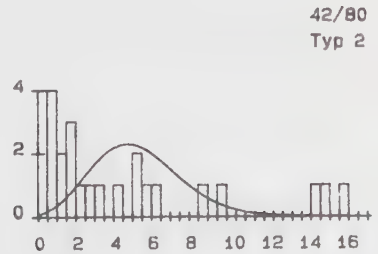
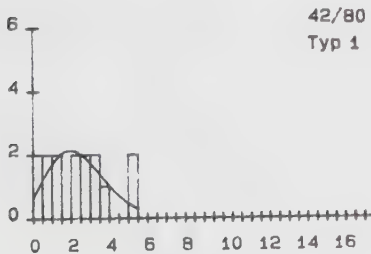
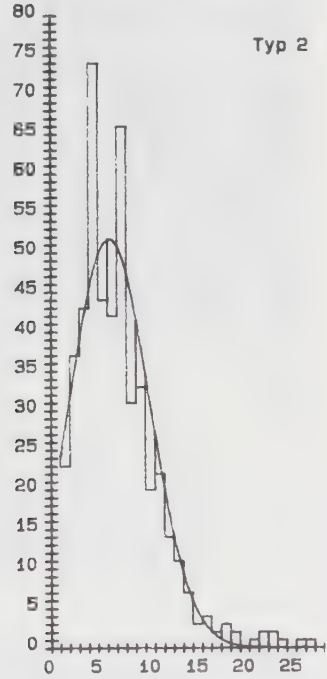
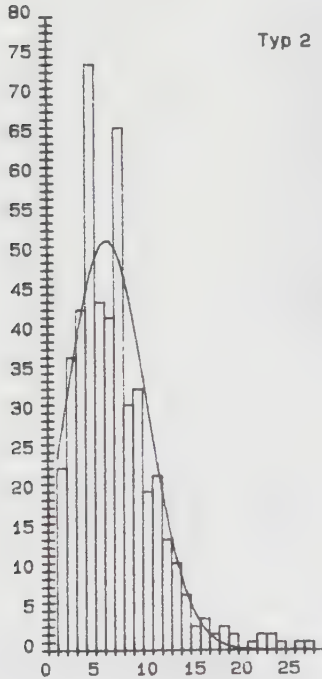
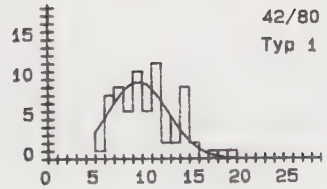
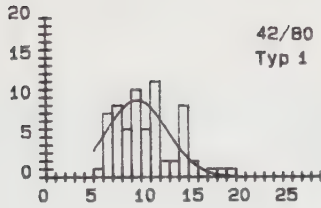
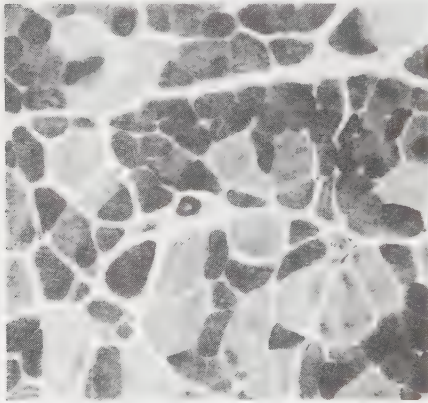


Abb. 50 Histogramme der Flächen und Abweichungen (untere Reihe) einer stark ausgeprägten Polymyositis
Deutliche Typ 2-Faser-Atrophie mit großen und kleinen Abweichungen, keine Approximation mehr durch eine Poissonverteilung (s.unten re.)

Die metrischen Ergebnisse der weniger stark ausgeprägten Polymyositis sind in der Abb. 51 zusammengestellt.



$\bar{\mu}$	$\bar{F}$	V	a_2	$\bar{v}_2$	a_1	v_1
μ	F	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	v_2	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1	Typ 2				
μ	28,8	12,5	Biopsie Nr. 186/80 ATPase x 100			
F	844	815				
V	26,9	41,5				
a_2	15,3	25,8				
v_2	1,9	0,6				
a_1	36,3	137,1				
v_1	0,8	22,4				

Abb. 51 Weniger stark ausgeprägte Polymyositis

Regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit kleinen, atrophischen Typ 2-Fasern erhöhter Flächenvariabilität. Im Gegensatz dazu deutlich größere Typ 1-Fasern mit z.T. leichter Abrundungstendenz.

Vergleicht man mit den Werten der stark ausgeprägten Polymyositis (Abb. 49), so sieht man, daß beim Fasertyp 2 Summe und Varianz der Abweichungen von der Gaußkurve, sowie der Variationskoeffizient und der Flächenmittelwert doch deutlich weniger stark von der Norm abweichen. Der Flächenmittelwert beim Typ 1 liegt etwas oberhalb der Normgrenze, der Formfaktor ist im Sinne einer leichten Abrundungstendenz leicht erhöht, ebenso die Varianz der Abweichungen von der Binomialverteilung. Beim Typ 2 fällt in erster Linie der pathologisch angehobene Variationskoeffizient ins Auge, aber auch die Summe der sekundären Abweichungen a_2 überschreitet die Normbereichsgrenzen.

Demgegenüber ist die entsprechende Varianz v_2 unauffällig, ebenso der Formfaktor. Der Mittelwert der Faserfläche liegt mit 12,0 an der unteren Normbereichsgrenze. Die enzymhistochemische Grundlage der Flächenhistometrie zeigt Abb. 51. Obwohl der Flächenmittelwert global gesehen noch innerhalb der Normgrenzen liegt, sind sehr viele Typ 2 Fasern deutlich atrophisch und weisen vermehrte Kalibervariationen auf. Die Typ 1 Fasern dagegen sind erheblich größer, sogar leicht hypertrophisch und lassen eine geringe Abrundung erkennen. Das Schachbrettmuster ist gut differenzierbar und zeigt eine regelrechte Faseranordnung.

Alle Aussagen zur Flächenhistometrie sind enthalten in der Abb. 52. Vergleicht man die Häufigkeitsverteilungen beider Fasertypen, so sieht man auf den ersten Blick, daß die Typ 2-Verteilung nach links, also in Richtung des atrophischen Bereiches verschoben ist, der Flächenmittelwert jedoch 12 beträgt, d.h. gerade noch im Normbereich liegt. Viele Typ 2-Fasern allerdings sind atrophisch (< 9). Die Verteilung weicht vor allem bei den Klassen 10 bis 14 stark von der Gaußkurve ab, in diesem Gebiet treten daher große Abweichungen auf, die man im Histogramm der Abweichungen (s. Abb. 53) bei den hohen Werten wiederfindet. Zusätzlich ist die Variabilität der Faserflächen groß, ihre Verteilung relativ ausgedehnt, und es kommen somit auch noch viele kleine Abweichungen vor. Der Abb. 53 kann man entnehmen, daß diese zwischen 0 und 1 liegen. Zwischen dem Histogramm und der Poissonverteilung ist kein Zusammenhang mehr erkennbar.

Im Gegensatz dazu wird das Histogramm der Abweichungen beim Fasertyp 1 ganz hervorragend durch eine Binomialverteilung approximiert (s. Abb. 53). Im Intervall $[0,0.5]$ befinden sich jedoch etwas zu viele Abweichungen, weil das ursprüngliche Histogramm mäßig breit und flach ist (Abb. 52). Diese Flächenhäufigkeiten stellen mit sehr guter Näherung eine Gaußverteilung dar und sind als weitgehend unauffällig zu bezeichnen.

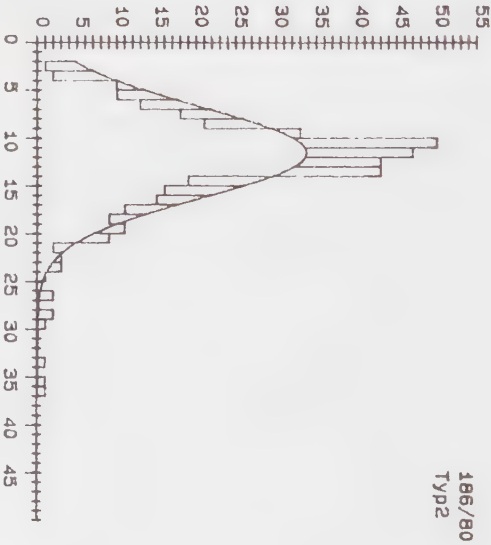
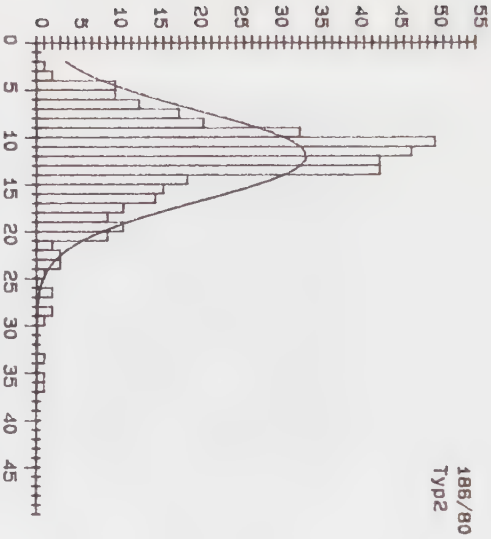


Abb. 52 Flächenhäufigkeitsverteilungen einer weniger stark ausgeprägten Polymyositis

Viele große und kleine Abweichungen von der Gaußkurve beim Fasertyp 2; eine statistische Anzahl von Fasern im atrophischen Bereich (< 9) bei niedrig normalem Flächenmittelpunkt.

Fasertyp 1 ist annähernd normal-, aber breit verteilt; daher relativ viele kleine Abweichungen.

Verglichen mit dem Typ 1 ist das Histogramm des Typ 2 deutlich nach links verschoben.

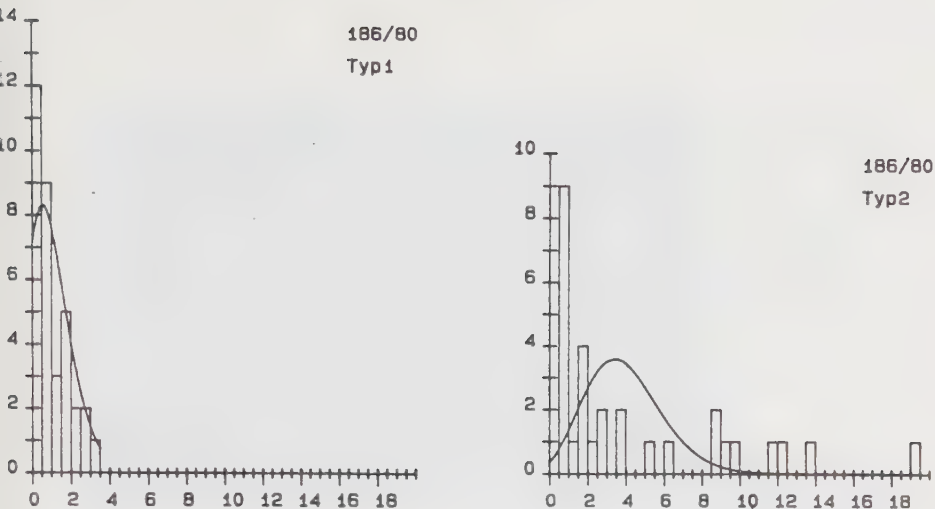


Abb. 53 Histogramme der Abweichungen bei einer weniger stark ausgeprägten Polymyositis. Kleine, mittlere und große Abweichungen beim Typ 2, kein Zusammenhang mehr mit einer Poissonverteilung. Ausgezeichnete Approximation durch eine Binomialverteilung dagegen beim Typ 1

Zur Veranschaulichung der Konzentrationen der Flächenhäufigkeitsverteilungen nach Abschn. 1.1.5.9. sind in der nachfolgenden Abb. 54 die Lorenzkurven nach Gl. (1.17) aufgetragen.

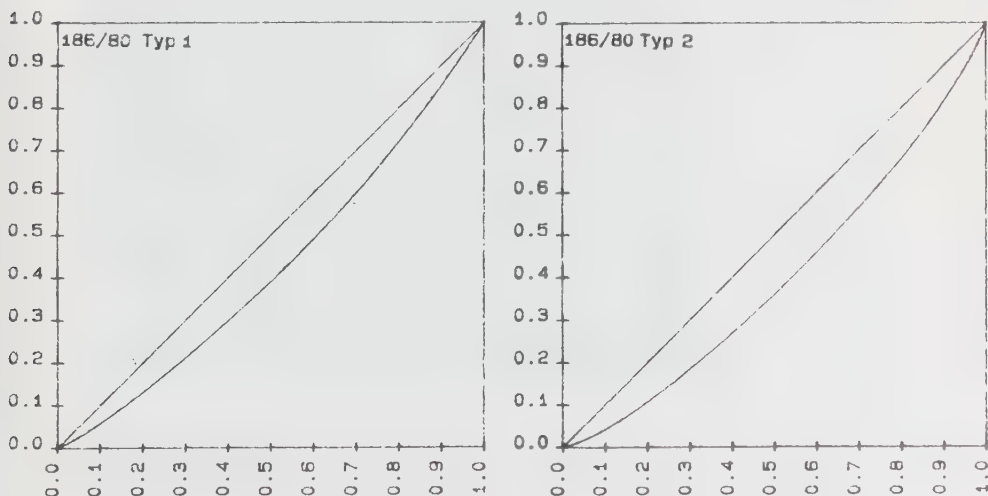


Abb. 54 Lorenzkurven zur Veranschaulichung der Konzentrationen der Flächenhäufigkeiten bei einer nicht sehr ausgeprägten Polymyositis

Da das Konzentrationsmaß C (s. Gl. (1.18)) proportional zur Fläche zwischen der Diagonalen und der Lorenzkurve ist, geht aus Abb. 54 hervor, daß der Typ 2 stärker konzentriert ist als der Typ 1, der eine normale Konzentration aufweist: $C = 0,15$. Auch beim Typ 2 ist die Lorenzkurve bis auf die etwas stärkere Abweichung von der Diagonalen weitgehend unauffällig. Die Berechnung von C liefert in diesem Fall einen leicht erhöhten Wert: $C = 0,21$.

4.2.3.2. Floride nekrotisierende Arteriitis

Obwohl die vorliegende Muskelbiopsie aufgrund der Parenchymveränderungen nicht zu den stark ausgeprägten Fällen zu rechnen ist (s. Abb. 57), wird sie dennoch wegen der typischen entzündlichen Gefäßveränderungen an dieser Stelle besprochen.

Morphologie:

Das morphologische Korrelat der nekrotisierenden Arteriitis, welches bei der vorliegenden Biopsie in typischer Weise vorhanden ist und sich bei der Aufarbeitung des excidierten Gewebes in Stufentechnik nachweisen läßt, zeigen die beiden folgenden Abb. 55 und Nr. 56. Im Bereich der Schnittebene der Abb. 55 erkennt man an einer kleinelumigen Muskelarterie eine ausgeprägte, floride nekrotisierende Arteriitis mit Zerstörung der gesamten Circumferenz der Gefäßwand. In der 400-fachen Vergrößerung der Abb. 56 sieht man ein hoch aufgequollenes Endothel, sowie im Bereich der Media neben einer Infiltration mit lymphohistiozytären Zellen eine deutliche fibrinoide Nekrose der Gefäßwand. Auch die Adventitia erscheint vorwiegend von lymphohistiozytären Zellen infiltriert, seltener von einzelnen eosinophilen Granulozyten und ganz selten von Plasmazellen.

Neben diesen entzündlichen Gefäßveränderungen lassen sich in der vorliegenden Biopsie auch myopathische Alterationen erkennen: die schon erwähnte Abrundungstendenz der Fasern, sowie gelegentlich nachweisbare zentralständige Kerne (s. Abb. 55), ferner immer wieder leicht aktivierte subsarkolemmale Kerne. Ausgesprochen herdförmig finden sich hie und da stärkere degenerative Faserveränderungen in Form des subsarkolemmalen Fibrillenschwundes, bzw. gelegentlich der hyalinen Degeneration einiger Fasern.

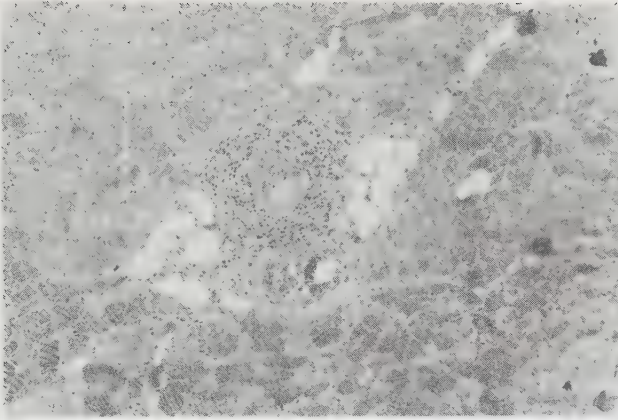


Abb. 55 Floride nekrotisierende Arteriitis

Infiltration aller Wandschichten mit lymphohistiozytären
Zellen und fibrinoider Medianekrose (s. a. Abb. 56)
(Biopsie Nr. 117/80; HE x 100)

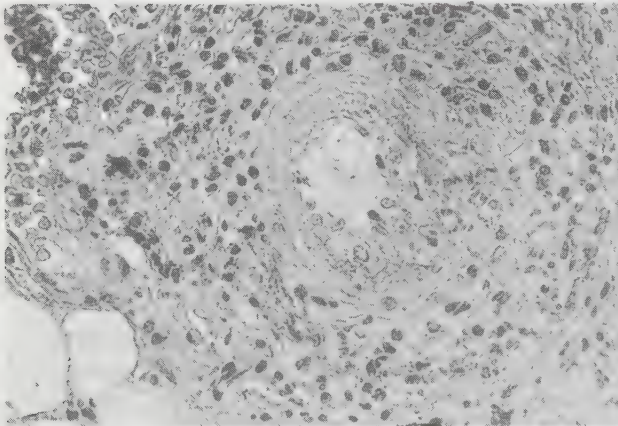
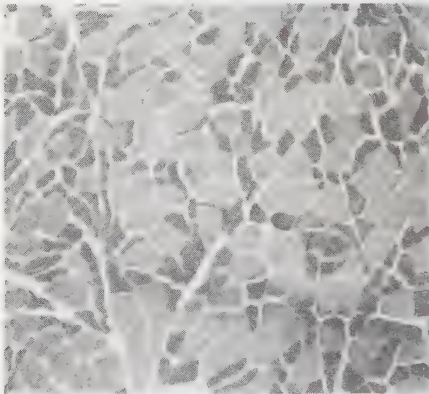


Abb. 56 Floride nekrotisierende Arteriitis
(Ausschnittsvergrößerung von Abb. 55)

Hoch aufgequollenes Endothel, deutliche fibrinoide Medianekrose,
lymphohistiozytäre Infiltration aller Wandschichten. Die gesamte
Zirkumferenz der Gefäßwand ist betroffen.
(Biopsie Nr. 117/80; HE x 400)

Myometrie:

Die allgemeine Parenchymverschwächung mit zusätzlicher nicht sehr ausgeprägter neurogener Muskelatrophie kommt in den Meßergebnissen der Abb. 57 zum Ausdruck:



$\bar{\mu}$	F	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_2$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
μ	F	V	a_2	v_2	a_1	v_1
	Typ 1		Typ 2			
μ	7,3		4,1		Biopsie Nr.117/80 ATPase x 100	
F	811		721			
V	37,3		34,4			
a_2	10,0		4,2			
v_2	0,1		0,1			
a_1	91,3		63,4			
v_1	48,4		68,8			

Abb. 57 Floride nekrotisierende Ateriitis

Allgemeine Parenchymverschwächung mit leichter neurogener Muskelatrophie: Deutliche Atrophie beider Fasertypen, besonders betroffen der Typ 2.

Disseminiert verteilte, bzw. in kleinen Gruppen angeordnete, neurogene Muskelatrophie. Abrundungstendenz und vermehrte Kalibervariationen beim Typ 1 (überwiegend im Restparenchym)

Die Varianz der Abweichungen bei beiden Fasertypen ist ungewöhnlich stark erhöht, eine deutliche, wenn auch bei weitem nicht so ausgeprägte Erhöhung zeigt die Abweichungssumme a_{11} des Typ 1, während die entsprechende Summe a_{12} beim Typ 2 noch normal groß ist, aber im oberen Normbereich liegt.

Die Berechnung der sekundären Abweichungen liefert im Gegensatz zu obigen primären nur niedrige Werte, die sämtlich unauffällig sind; das Gleiche gilt für die zugehörigen Varianzen (s. Abb. 57).

Die Mittelwerte für die Flächen beider Fasertypen sind weit unterhalb des Normbereiches angesiedelt, der Typ 2 zeigt sogar eine ausgesprochen starke Atrophie. Der zugehörige Variationskoeffizient dagegen ist hoch, aber noch als normal anzusehen, während der beim Fasertyp 1 deutlich oberhalb der Normgrenze liegt. Beide Formfaktoren sind weitgehend unauffällig, derjenige des Typ 1 jedoch gehört mit 811 dem oberen Normbereich an und spricht somit für eine leichte Abrundungstendenz im Sinne einer geringen myopathischen Parenchymalteration. Diese myometrischen Normabweichungen erkennt man wieder im Standard-ATPase-Präparat der Abb. 57. In der Übersicht bietet sich ein enzymhistochemisch gut differenzierbares Schachbrettmuster dar. Die topologische Beziehung beider Fasertypen zueinander ist gegenüber dem Normalbefund dergestalt verändert, als sich disseminiert im Parenchym verteilte, gelegentlich auch in kleinen Gruppen zusammengeordnete atrophische Fasern im Sinne einer leicht bis mittelstark ausgeprägten neurogenen Muskelatrophie zeigen, wobei die besonders stark atrophischen Fasern in der Mehrzahl scharf polygonal konfiguriert sind und überwiegend dem Typ 2 angehören. Deren Kalibervariationen sind nicht sehr groß, da sie ja alle größenmäßig weitgehend angeglichen sind. Im dazwischen eingelagerten, nicht denervierten Restparenchym dominieren die größeren, aber insgesamt auch deutlich atrophischen Typ 1-Fasern, die ausgeprägtere Kaliberschwankungen erkennen lassen: neben größeren, z.T. noch normal großen Fasern existieren viele atrophische. An den meisten Typ 1-Fasern läßt sich eine geringe Abrundungstendenz feststellen.

Zur Illustration der histometrischen Aussagen dient die Abb. 58, in der die Flächenhäufigkeitsverteilungen mit ihren Abweichungen von der Gaußkurve dargestellt sind.

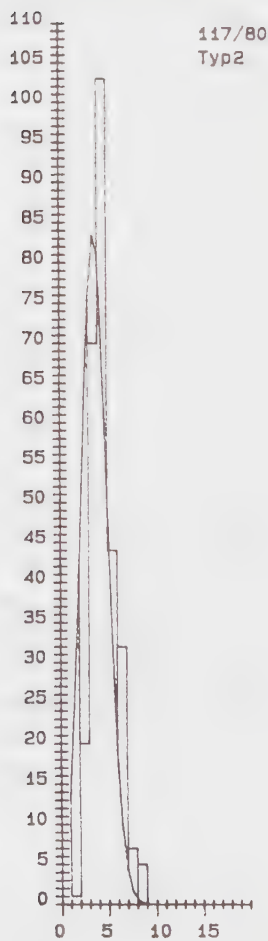
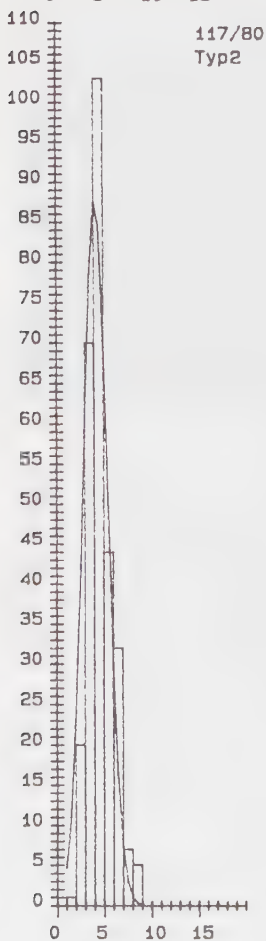
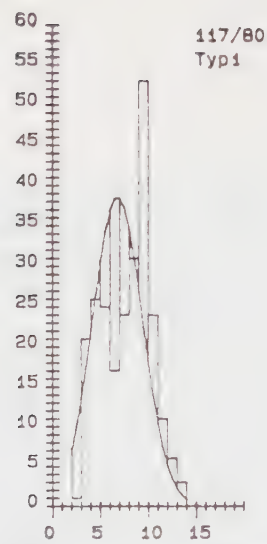
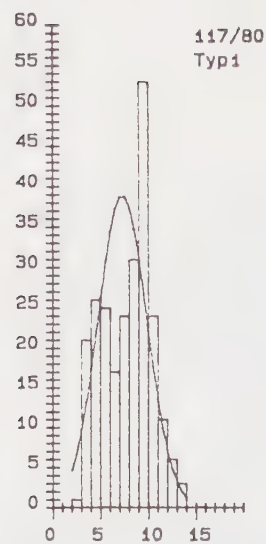


Abb. 58 Flächenhistogramme bei einer nekrotisierenden Arteriitis

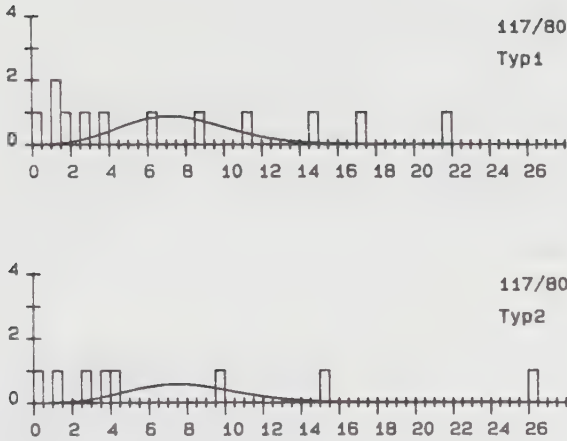


Abb. 59 Histogramme der Abweichungen bei einer nekrotisierenden Ateriitis mit neurogener Muskelatrophie. Über alle Größenklassen verstreute Abweichungen beim Fasertyp 1, kein Zusammenhang mit der eingezeichneten Poissonverteilung. Beim Typ 2 insgesamt weniger Abweichungen, sonst ähnliches Bild; die eingezeichnete Kurve ist in diesem Fall eine Binomialverteilung, die ebenfalls keine Approximation darstellt.

Auffällig ist zunächst die weite Linksverschiebung aller Histogramme in den atrophischen Bereich, die beim Typ 2 am stärksten ausgeprägt ist. Dessen Histogramm ist zudem sehr hoch und schmal, und es treten insgesamt nur wenige Abweichungen auf, diese liegen aber in verschiedenen Größenordnungen. Das Histogramm der Abweichungen (s. Abb. 59) zeigt, wie diese über die entsprechenden Größenklassen verstreut sind. Ein Zusammenhang mit der ebenfalls eingezeichneten Binomialverteilung ist naturgemäß nicht mehr herzustellen. Das gilt auch für das entsprechende Histogramm des Fasertyps 1, wobei wegen der pathologischen Summe der Abweichungen statt der Binomialverteilung die Poissonverteilung aufgetragen ist. Verglichen mit dem Fasertyp 2 kommen insgesamt mehr Abweichungen vor, ansonsten ist der Unterschied nicht allzu groß. Die ursprüngliche Flächenhäufigkeitsverteilung ist etwas breiter als beim Typ 2, Curtosis und Schiefe sind sogar negativ. Letzteres resultiert aus der sehr stark überbesetzten Klasse 10, die rechts vom Flächenmittelwert liegt und eine große Abweichung hervorruft. Die negative Curtosis und die Breite der Verteilung spiegeln die vermehrten Kalibervariationen bei diesem Fasertyp wider.

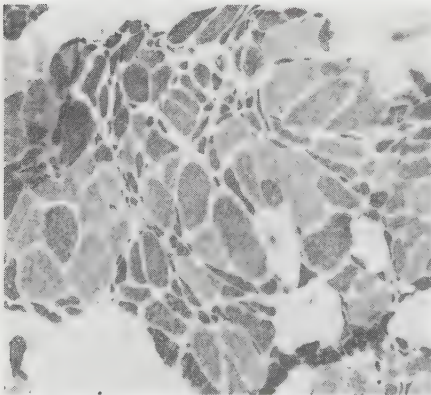
4.2.4. Neurogene Muskelatrophien

Die größte Gruppe unter den stark ausgeprägten Muskelbiopsien bilden mit ziemlich genau der Hälfte aller Fälle (30 Fälle = 52 %) die neurogenen Muskelatrophien. Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie sind in der Tab. 11 einander gegenübergestellt. Die dabei morphologisch und myometrisch nachzuweisenden Überlappungen mit den degenerativen Myopathien werden eingehend in der Diskussion erläutert. Zur Demonstration von Morphologie und Myometrie sind nachfolgend typische Beispiele dargestellt.

4.2.4.1. Neurogene Muskelatrophie bei myatropher Lateralsklerose

Morphologie:

Im Querschnitt des ATPase-Präparates der Abb. 60 zeigt sich das typische Bild einer teils in kleineren, überwiegend jedoch in größeren Gruppen angeordneten, stellenweise ausgesprochen netzförmig das Parenchym durchziehenden neurogenen Muskelatrophie, welche quantitativ und qualitativ als hochgradig zu bezeichnen ist. Gelegentlich, vor allem in besonders großen Muskelfasern, findet man leichte bis mittelschwere degenerative Veränderungen im Sinne der teils subsarkolemmalen, teils zentralen Degeneration von Fibrillen mit Ausbildung vacuolärer fibrillenfreier Spalten. Bereits histologisch erkennt man eine Reihe sog. target fibers (s. Dubowitz (18)).

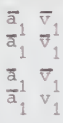
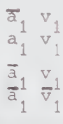


μ	F	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_2$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
μ	F	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	v_2	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2			
μ	11,2		3,5		Biopsie Nr.76/80 ATPase x 100	
F	786		741			
V	90,9		137,7			
a_2	39,5		49,3			
v_2	3,6		0,8			
a_1	123,1		355,7			
v_1	6,9		319,6			

Abb. 60 Neurogene Muskelatrophie bei myatropher Lateralsklerose

Typisches Bild der netzförmig das Parenchym durchziehenden neurogenen Muskelatrophie, besonders der stark atrophischen Typ 2-Fasern, welche oft ausgesprochen polygonal konfiguriert sind.

Tab. 11 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei ausgeprägten neurogenen Muskelatrophien

Morphologie		Myometrie (Form der Histo- gramme)	An- zahl
Denerviertes Gewebe / Klinische Diagnose	Restparenchym		
<u>Morphologischer Befund:</u> Felderförmig gruppierte bzw. netzförmig das Parenchym durch- ziehende neurogene Muskelatrophie <u>Klinische Diagnosen:</u> - Myotropher Lateralsklerose	Begleitmyopathie und An- passungshypertrophie über- wiegend der Typ 1-Fasern		2
- progressiv spinalen Muskel- atrophien: . Duchenne-Aran	"		1
. klinisch nicht näher klassifizierbar	"		2
. Werdnig Hoffmann	unauffällig, überwiegend Typ 1-Fasern		2
- klinisch nicht näher klassi- fizierbarer Vorderhorn- erkrankungen	Begleitmyopathie und Anpassungshypertrophie überwiegend der Typ 1- Fasern		2
<u>Morphologischer Befund:</u> Großgruppierte neurogene Muskel- atrophien mit type-grouping- Phänomen <u>Klinische Diagnosen:</u> - hereditärer neuraler Muskelatrophie	Begleitmyopathie und An- passungshypertrophie über- wiegend der Typ 1-Fasern		4
- chronisch demyelinisierenden peripheren Neuropathien	" geringfügige Begleit- myopathie	 	3 1
- chronischer Polyneuroradikulitis	unauffällig		1

Tab. 11 Fortsetzung

Morphologischer Befund: Kleingruppierte bis disseminiert verteilte neurogene Muskelatrophien <u>klinische Diagnose:</u> - vorwiegend axonalen peripheren Neuropathien	Begleitmyopathie und Anpassungshypertrophie überwiegend der Typ 1-Fasern	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	1
	Begleitmyopathie	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	1
		$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	3
		$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	1
	sehr diskrete Begleitmyopathie	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	2
		$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	3
		$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	1

Myometrie:

Die metrischen Ergebnisse sind in der Abb. 60 angegeben. Die Form betreffend sind alle vier Parameter mit Ausnahme der nur grenzwertig erhöhten Varianz der Abweichungen beim Fasertyp 1 extrem stark erhöht. Die Ursache liegt in der ausgeprägten Typ 2-Faseratrophie, welche neben der Summe der Abweichungen auch deren Varianz stark anhebt. Im Gegensatz dazu liegt beim leicht myopathisch veränderten Typ 1 die Varianz nur an der oberen Normgrenze und ist nur fraglich erhöht. Aufgrund dieser Parenchymveränderungen weisen beide Fasertypen vermehrte Kalibervariationen auf, was in den großen Variationskoeffizienten zum Ausdruck kommt.

Im Gegensatz zur ähnlich aussehenden progressiv spinalen Muskelatrophie (Werdnig-Hoffmann) (s. Abschn. 4.2.4.2.) liegen beide Formfaktoren im Normbereich, der Flächenmittelwert der Typ 2-Fasern allerdings ist in den atrophischen Bereich verschoben. Von der Atrophie besonders betroffen sind diese Typ 2-Fasern, die zudem teilweise scharf polygonal konfiguriert und elongiert sind (small angular fibers). Die Atrophie tritt auch teils in kleineren, überwiegend jedoch in größeren Gruppen angeordnet auf. Das inselförmig erhaltene, nicht denervierte Restgewebe ist geprägt durch eine deutliche Anpassungshypertrophie mit ange-deuteter Abrundungstendenz der Muskelfasern. In diesen Bezirken dominieren die Typ 1-Fasern.

Der charakteristische Unterschied zur spinalen Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann besteht in der typisch netzförmigen Faseratrophie sowie in der polygonalen Konfiguration und Elongation der atrophisierten Fasern, während letztere beim Werdnig-Hoffmann die für eine neurogene Atrophie ungewohnte Abrundung zeigen und die Atrophie typischerweise in großen Feldern angeordnet ist und oft ganze Faszikel erfaßt (s. Abb. 61 und Abb. 62).

Die Flächenhäufigkeitsverteilungen hingegen sehen sehr ähnlich aus (s. Abb. 63), so daß auf ihre Darstellung im vorliegenden Fall verzichtet werden kann.

4.2.4.2. Neurogene Muskelatrophie bei hereditärer spinaler Muskelatrophie vom Typ Werdnig-Hoffmann

Morphologie:

Die überwiegend in großen Feldern angeordnete, sogar ganze Faszikel erfassende neurogene Muskelatrophie kommt anschaulich in der Abb. 61 zum Ausdruck.

In der Übersicht findet sich nur eine leichte herdförmig betonte perimysiale Fibrose mit hie und da eingestreuten interfaszikulären Vacat-fetteinlagerungen.

Im Querschnitt zeigt sich die typische, mehrheitlich in großen Feldern angeordnete, sogar einen ganzen Faszikel erfassende neurogene Muskel-

atrophie. Das nicht denervierte Restparenchym läßt eine leichte Anpassungshypertrophie erkennen mit vorwiegend abgerundeten Fasern und ab und zu aktiviertem subsarkolemmalen Kern.

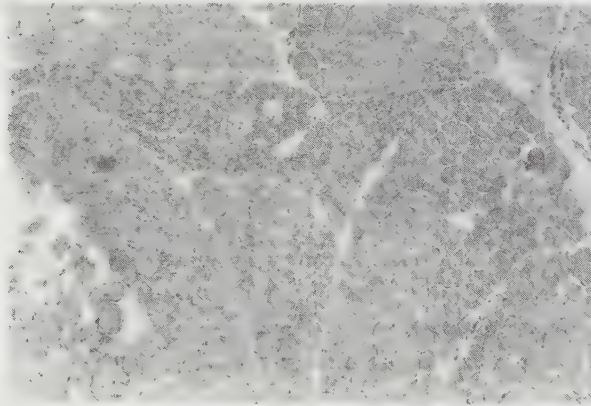


Abb. 61 Spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann

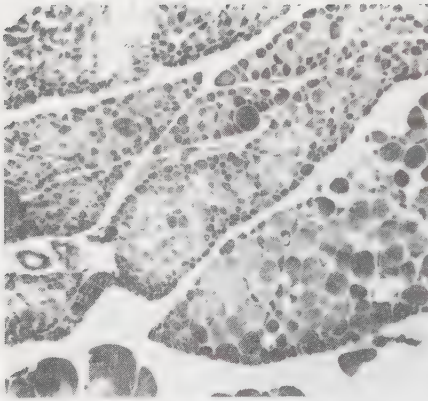
In großen Feldern angeordnete, sogar einen ganzen Faszikel erfassende neurogene Muskelatrophie
(Biopsie Nr. 249/80; HE x 100)

Myometrie:

Die Vermessung des Muskelparenchyms liefert die in Abb. 62 zusammengestellten Werte.

Die Form betreffend sind beim Fasertyp 2 Summe und Varianz der Abweichungen von der Gaußkurve extrem stark im Sinne einer erheblichen Atrophie erhöht. Letzteres gilt auch für den Typ 1, der Unterschied liegt nur im schwächeren Ausprägungsgrad.

Sehr große Werte erhält man auch für die sekundären Abweichungen, die zusammen mit dem Flächenmittelwert, dem Formfaktor und dem Variationskoeffizienten ebenfalls in Abb. 62 angegeben sind und myometrisch den Ausprägungsgrad festlegen.



μ	$\bar{F}$	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_2$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
μ	$\bar{F}$	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_2$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.249/80 ATPase x 100	
μ	14,9		16,5			
F	861		872			
V	64,5		126,5			
a_2	38,2		51,3			
v_2	2,1		2,2			
a_1	134,5		290,8			
v_1	9,1		25,1			

Abb. 62 Spinale Muskelatrophie Werdnig Hoffmann

Ausreichend differenzierbares Schachbrettmuster beider Fasertypen

In den atrophischen Arealen finden sich beide Fasertypen mit leichtem Überwiegen der Typ 2-Fasern. Im nicht denervierten Restgewebe sind die Typ 2-Fasern durchweg größer als die Typ 1-Fasern.

Wie man unschwer erkennt, sind beide Variationskoeffizienten massiv erhöht, vornehmlich derjenige des Typ 2. Ungewöhnlich, aber typisch für die Erkrankung, ist die starke Abrundung aller Fasern, die in den deutlich angehobenen Formfaktoren ihre Entsprechung findet. Trotz der ausgeprägten Atrophie liegen beide Flächenmittelwerte im Normbereich, weil gleichzeitig, v. a. beim Typ 2 sehr große Fasern auftreten. Bei den sekundären Abweichungen und Varianzen fällt der noch normale Wert für die Varianz v_{22} auf, alle übrigen Parameter liegen zum Teil weit oberhalb des Normbereichs.

Diese histometrischen Ergebnisse sind quantitatives Abbild der in den Standard-ATPase-Präparaten niedergelegten Morphologie, von der die obenstehende Abb. 62 einen Ausschnitt zeigt. In der Übersicht erkennt man ein ausreichend differenzierbares Schachbrettmuster beider Fasertypen,

deren Anordnung und gegenseitige räumliche Beziehungen jedoch erheblich vom Normalbefund abweichen. An zahlreichen Stellen zeigt sich eine deutliche, teils in kleineren, überwiegend aber in großen Gruppen angeordnete, sogar einen ganzen Faszikel umfassende neurogene Muskelatrophie (large group atrophy) (s. auch Abb. 61). In diesen atrophischen Arealen finden sich zwar beide Fasertypen, die Typ 2-Fasern allerdings überwiegend. Auffällig ist die schon angesprochene, ausgeprägte Abrundung dieser atrophisierten Fasern. Unmittelbar neben diesen großen Gruppen atrophischer Fasern liegt nicht denerviertes Restparenchym, in dem teils große bzw. hypertrophische Typ 1-Fasern neben kleineren Typ 2-Fasern liegen, teils jedoch, und zwar überwiegend, die Typ 1-Fasern größtenteils die Typ 2-Fasern unterschreiten. Da bei beiden Fasertypen sehr große neben ganz kleinen und auch Fasern mittlerer Größe vorkommen, sind die Kalibervariationen extrem ausgeprägt. Auch im Restparenchym sind die Fasern überwiegend mäßig abgerundet.

Zur Illustration der Flächenrelationen beider Fasertypen und der histometrischen Aussagen sind in den Abb. 63 und Abb. 64 die Flächenhäufigkeitsverteilungen und die Histogramme der Abweichungen dargestellt. Nach Abb. 63 sehen die Flächenhistogramme beider Fasertypen im wesentlichen sehr ähnlich aus: neben vielen atrophischen Fasern existieren einige große und sehr große Fasern, letztere vor allem beim Typ 2. Daraus resultieren zum einen sehr breit gestreckte Verteilungen, die wiederum viele kleine Abweichungen von der Gaußkurve erzeugen, s. Abb. 64, zum anderen sind die Histogramme ausgesprochen rechtsschief, was in einer großen positiven Schiefe zum Ausdruck kommt: $\text{Skew (Typ 1)} = + 1,6$; $\text{Skew (Typ 2)} = + 1,9$. Die bei beiden Fasertypen vorhandenen vielen atrophischen Fasern führen zu großen Abweichungen, weil die unteren Klassen stark überbesetzt sind. Bei beiden Histogrammen ist eine Ähnlichkeit mit der eingezeichneten Gaußkurve kaum mehr gegeben. Der Unterschied zwischen beiden Histogrammen besteht vor allem darin, daß beim Typ 2 eine deutlich ausgeprägtere Atrophie sowie eine etwas stärkere Hypertrophie vorliegt.

Große Ähnlichkeit zeigen auch die Histogramme der Abweichungen in der Abb. 64. Die untersten Klassen mit dem Intervall $[0,1]$ sind erwartungsgemäß stark überbesetzt und rufen so große Deviationen von den Poisson-

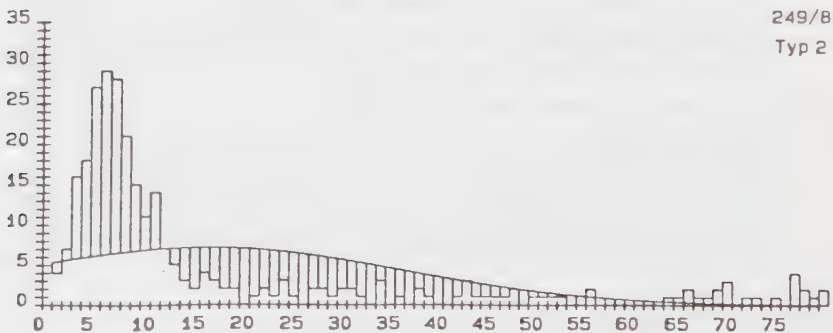
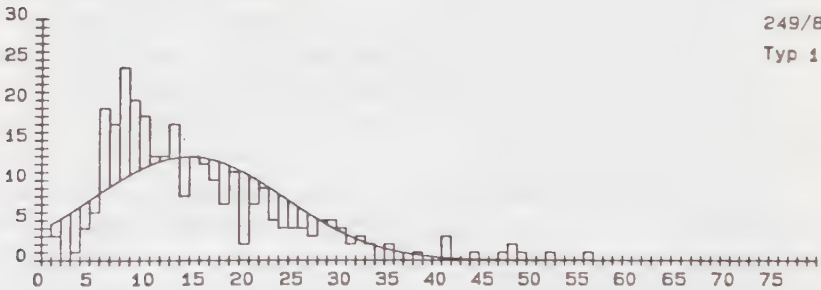
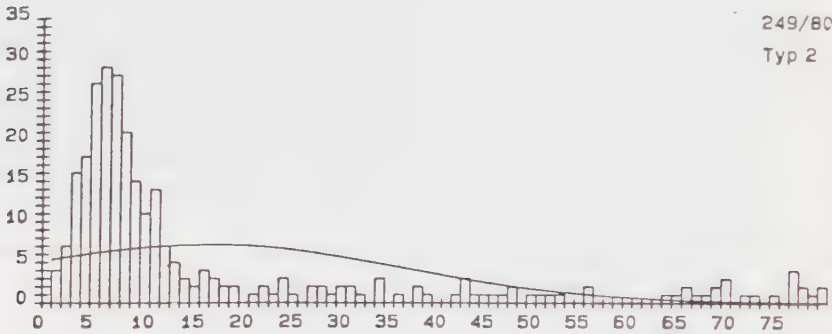
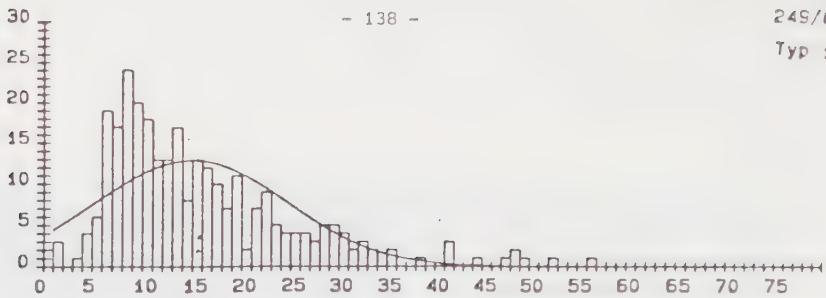


Abb. 63 Flächenhäufigkeitsverteilungen und ihre Abweichungen bei einer hereditären spinalen Muskelatrophie (Werdnig - Hoffmann) (Erläuterungen im Text).

verteilungen hervor. Zusätzlich erkennt man die großen Abweichungen des ursprünglichen Histogramms. Aufgrund dieser Tatsache sind auch diese Histogramme stark rechtsschief und lassen sich nicht durch Poissonverteilungen approximieren.

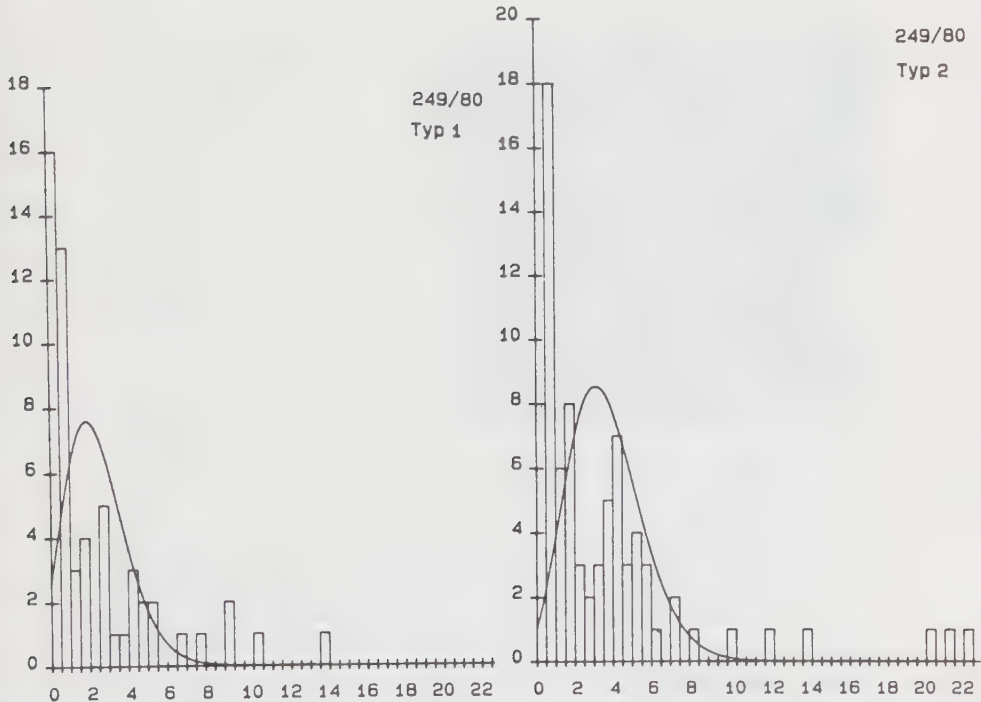
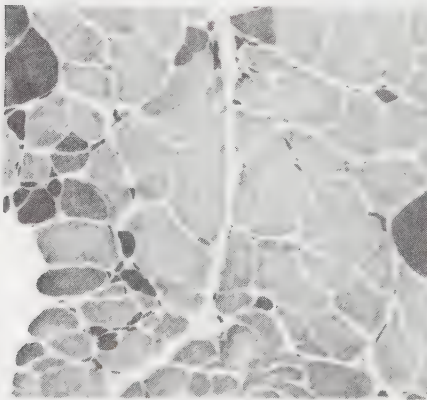


Abb. 64 Histogramme der Abweichungen von der Gaußkurve (s. Abb. 63) bei einer hereditären spinalen Muskelatrophie (Werdnig - Hoffmann). Viele kleine Abweichungen im Intervall $[0,1]$, die wiederum große Deviationen von den Poissonverteilungen hervorrufen. Daneben existieren einige große Abweichungen, so daß die Poissonkurven keine vernünftigen Approximationen mehr darstellen. Insgesamt große Ähnlichkeit beider Histogramme.

4.2.4.3. Neurogene Muskelatrophie bei hereditärer neuraler Muskelatrophie

Morphologie:

Die Grundzüge der Morphologie gehen aus dem Standard-ATPase-Präparat der Abb. 65 hervor.



$\bar{\mu}$	$\bar{F}$	$\bar{V}$	$\bar{a}_2$	$\bar{v}_2$	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
μ	F	V	a_2	v_2	a_2	v_1
	Typ 1	Typ 2				
μ	36,4	14,4	Biopsie Nr.237/80 ATPase x 100			
F	803	782				
V	58,6	151,5				
a_2	37,0	51,4				
v_2	9,7	2,0				
a_1	60,0	224,1				
v_1	3,6	35,3				

Abb. 65 Neurogene Muskelatrophie bei hereditärer neuraler Muskelatrophie

Gut differenzierbares Schachbrettmuster mit größeren, typischerweise einheitlich aus einem Fasertyp aufgebauten Parenchymbezirken (sog. large group atrophy). Daneben, überwiegend in kleinen Gruppen angeordnete neurogene Atrophie vor allem der Typ 2-Fasern.

Die Übersicht läßt ein ausreichend gut differenzierbares Schachbrettmuster erkennen, wobei jedoch die Fasertopologie, d.h. die räumliche Anordnung der beiden Fasertypen, stark verändert ist. Im Querschnitt zeigt sich eine eindeutige, überwiegend in kleinen Gruppen angeordnete neurogene Muskelatrophie, wobei das Ausmaß der Faseratrophie von Stelle zu Stelle wechselt, mehrheitlich jedoch als mittel- bis hochgradig zu bezeichnen ist.

Daneben bestehen für die Erkrankung typische, größere Parenchymbezirke, welche einheitlich aus einem Fasertyp aufgebaut sind (in der Abb. 65 vorwiegend Typ 1-Fasern), was als large group atrophy bezeichnet wird. Das quantitativ vorherrschende, nicht denervierte Restgewebe mit Betonung der Typ 1-Fasern zeigt eine ganz beträchtliche Anpassungshypertrophie mit Faserabrundung und erheblich aktivierten Kernen.

Bei den Typ 2-Fasern dominiert die eindeutige, überwiegend in kleinen Gruppen angeordnete neurogene Muskelatrophie (small group atrophy). Die atrophischen Fasern sind nur zum Teil abgerundet, viele erscheinen eher besonders scharf polygonal konfiguriert. Wie in der rechten Bildhälfte der Abb. 65 zu sehen, existieren neben den stark atrophischen Typ 2-Fasern auch solche mit extremer Hypertrophie, so daß hier die Kalibervariationen und dadurch der Variationskoeffizient besonders pathologisch ausfallen.

Myometrie:

Die zugehörigen myometrischen Ergebnisse sind ebenfalls der Abb. 65 zu entnehmen. Beim Fasertyp 2 ist die Summe der Abweichungen und die zugehörige Varianz enorm stark erhöht. Beim Typ 1 liegt die Abweichungssumme a_{11} an der oberen Normgrenze. Da jedoch die Curtosis negativ ist ($\text{Curt} = -0,86$), muß man diesen Wert nach Abschn. 2.2.4. als pathologisch ansehen. Die Varianz v_{11} ist mit einem Wert von 0,6 relativ klein. Bei der Bestimmung der sekundären Abweichungen und ihren Varianzen ergeben sich die in der Abb. 65 aufgeführten Zahlen. Demnach ist die Summe a_{21} der Abweichungen von der Poissonverteilung und die entsprechende Varianz v_{21} des Fasertyps 1 stark erhöht, während beim Typ 2 nur die Summe a_{22} von der Norm abweicht, allerdings außergewöhnlich stark. Von den Flächenmittelwerten ist nur derjenige des Typs 1 pathologisch verändert im Sinne einer ausgesprochen kräftigen Hypertrophie. ($\mu_1 = 36,4$, normal bis 21,7!). Die mittlere Fläche beim Typ 2 ist noch normal groß, aber im unteren Normbereich gelegen. Beide Formfaktoren sind unauffällig, beim Typ 1 allerdings muß man ihn dem oberen Normbereich im Sinne einer Abrundungstendenz zuordnen. Die Variation der Flächen beider Fasertypen ist enorm stark ausgeprägt, v.a. beim Typ 2, kenntlich an den extrem erhöhten Variationskoeffizienten.

Die myometrischen Ergebnisse finden ihren graphischen Ausdruck in den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 66 und in den Histogrammen der Abweichungen, dargeboten durch die Abb. 67. Das Flächenhistogramm des Typs 1 ist extrem breit und flach, wird aber gut durch eine Gaußverteilung angenähert. Der Mittelwert, sichtbar am Maximum der Gaußkurve, liegt weit im hypertrophischen Bereich, da fast alle Fasern dieses Typs größtenteils die obere Normgrenze (21,7) überschritten haben. Wegen der außergewöhnlichen Breite der Verteilung mit Besetzung fast aller zur Verfügung stehenden Klassen treten sehr viele kleine Abweichungen von der Gaußkurve auf. Im zugehörigen Histogramm der Abweichungen (Abb. 67) finden sich diese im Intervall $[0,0.5]$ wieder, welches stark überbelegt ist und eine große Deviation von der Poissonverteilung hervorruft. Ansonsten ist die Übereinstimmung mit der Poissonverteilung sehr gut.

Beim entsprechenden Histogramm der Abweichungen des Fasertyps 2 (Abb. 67) dagegen stellt die eben erwähnte theoretische Verteilungskurve keine gute Approximation mehr dar, weil neben zahlreichen kleinen und mittleren Abweichungen auch noch wenige, extrem große vorkommen. Wie man dem ursprünglichen Histogramm der Flächen von Abb. 66 entnehmen kann, haben diese riesigen Abweichungen ihren Ursprung in den sehr zahlreichen, stark atrophischen Typ 2-Fasern, die zu einer Überbesetzung der untersten Klassen führen. Da man gleichzeitig auch noch Fasern mit Flächen findet, die dem obersten meßtechnisch noch erfaßbaren Bereich angehören, liegt der Flächenmittelwert nicht im atrophischen, sondern im unteren Normbereich. Das Histogramm selbst hat überhaupt keine Ähnlichkeit mehr mit einer Normalverteilung und ist bis auf die starke Faserkonzentration der atrophischen Fasern in den untersten Klassen eine eher flache und breite Verteilung wie diejenige des Typs 1. Aus dieser Tatsache resultiert die Ähnlichkeit der beiden Histogramme der Abb. 67, weil die drei auffällig großen Abweichungen bis auf eine Anhebung ihres Mittelwerts nicht viel zur Form der übrigen Verteilung beitragen.

Die erwähnte Konzentration der atrophischen Typ 2-Fasern ist eindrucksvoll auch in der folgenden Abb. 68 zu sehen, in welcher die Lorenzkurven dargestellt sind.

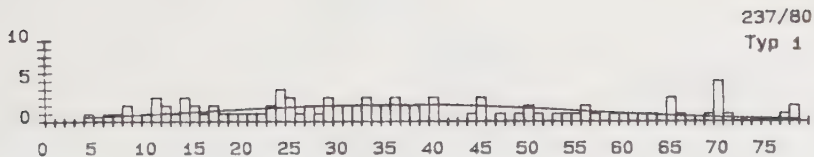


Abb. 66 Flächenhäufigkeitsverteilungen und ihre Abweichungen von der Gaußkurve bei einer hereditären neuralen Muskelatrophie. Typisch sind die hypertrophischen Typ 1-Fasern und die zahlreichen, stark atrophischen Typ 2-Fasern.

237/80

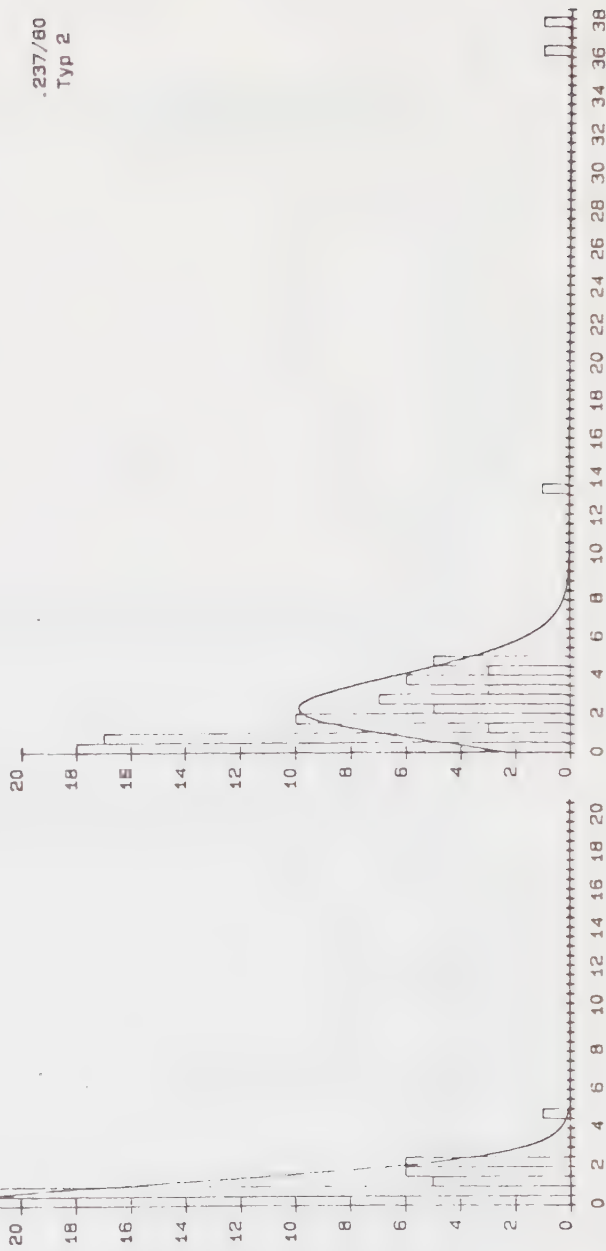
Typ 1

Abb. 67

Histogramme der Abweichungen bei einer hereditären neuralen Muskelatrophie.

Beim Typ 1 viele kleine Abweichungen im Intervall $[0, 0.5]$, sonst sehr gute Übereinstimmung mit der Poissonverteilung. Schlechte Approximation dagegen beim Typ 2, da neben zahlreichen kleinen und mittleren Abweichungen auch noch eine große und zwei extrem große auftreten. Letztere führen zu einer Anhebung des Mittelwerts und zu einer Verkleinerung der Varianz der Abweichungen (v_{22} noch normal im Gegensatz zu v_{21} ! (s. Abb. 65).

237/80
Typ 2



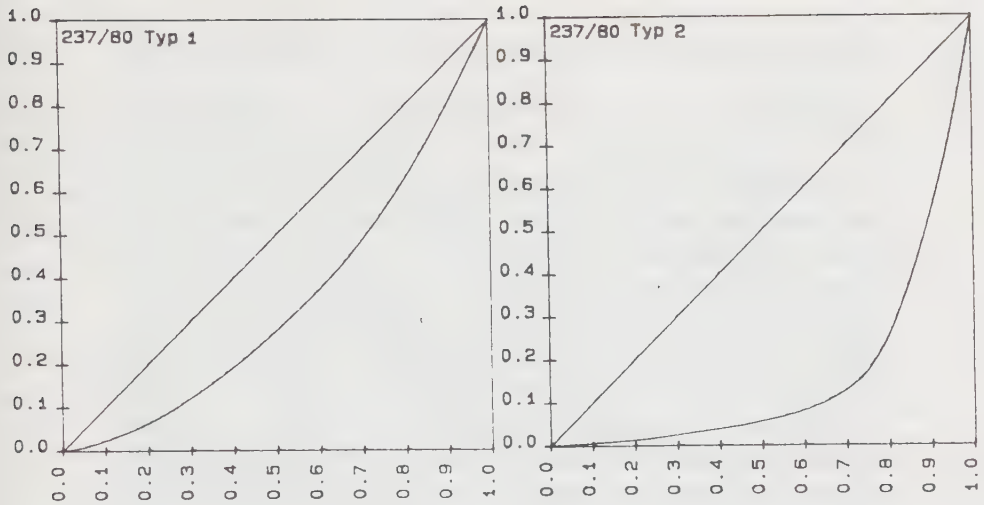


Abb. 68 Lorenzkurven zu den Flächenhäufigkeitsverteilungen einer hereditären neuralen Muskelatrophie.

Starke Konzentration der atrophischen Typ 2-Fasern in den untersten Klassen (Große Fläche zwischen Lorenzkurve und Diagonale, flacher Verlauf der Kurve bis 0,7).

Leicht erhöhte, sonst unauffällige Konzentration beim Fasertyp 1.

Die große Fläche zwischen der Lorenzkurve und der Diagonalen beim Fasertyp 2 ist Ausdruck der starken Konzentration der Typ 2-Fasern im atrophischen Bereich. Die Messung des Konzentrationsmaßes C ergibt dementsprechend den hohen Wert von $C = 0,68$. Die analoge Kurve beim Typ 1 verläuft weitgehend unauffällig, jedoch ist die von der Diagonalen und der Lorenzkurve eingeschlossene Fläche gegenüber einem Normalfall (s. Abb. 42 Typ 2) geringgradig vergrößert. Der Wert für das Konzentrationsmaß C ist deshalb auch leicht erhöht: $C = 0,31$.

4.2.4.4. Axonale periphere Neuropathie bei chronischem Alkoholabusus

Morphologie:

Die der Myometrie zugrundeliegende Morphologie in Form des Standard-AT-Pase Präparates zeigt die Abb. 69. In der Übersicht erkennt man ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster der Fasertypen. Deren topologische Anordnung jedoch weicht vom Normalbefund ab, und zwar läßt sich eine quantitativ leicht bis mittelstarke neurogene Muskelatrophie nachweisen, welche teils in kleineren, manchmal auch in größeren Gruppen auftritt, teils auch in Form von atrophischen Einzelfasern das Parenchym durchzieht und hauptsächlich den Fasertyp 2 betrifft. Diese atrophischen Typ 2-Fasern erscheinen eher verstärkt polygonal konfiguriert. Im Gegensatz dazu lassen die Typ 1-Fasern, die überwiegend das nicht denervierte Restparenchym ausmachen, eine leichte, aber deutliche Abrundungstendenz im Sinne einer geringen myopatischen Parenchymalteration erkennen. Die Kalibervariationen sind bei beiden Fasertypen eindeutig vermehrt.

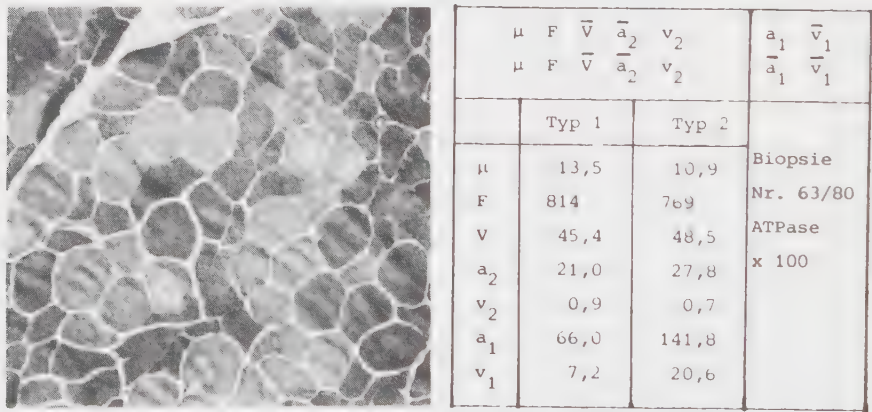


Abb. 69 Neurogene Muskelatrophie bei chronischem Alkoholabusus

Teils in kleineren, seltener in größeren Gruppen zusammengeordnete, teils in Form disseminierter Einzelfaseratrophien auftretende neurogene Muskelatrophie vorwiegend der Typ 2-Fasern. Typ 1-Fasern leicht abgerundet.

Myometrie:

Die Vermessung des Muskelparenchyms liefert die in der Abb. 69 zusammengestellten Ergebnisse. Der Wert für die Abweichungssumme a_{11} liegt geringfügig oberhalb des in der Tab. 3 angegebenen Normbereiches.

Da jedoch die Curtosis deutlich positiv ist ($Curt = 2,2$), ist dieser Parameter nach Abschn. 2.2.4. über paranormale Werte nicht als pathologisch erhöht anzusehen. Die zugehörige Varianz v_{11} jedoch ist gerade wegen der positiven Curtosis mit starker Gruppierung der Häufigkeiten um den Mittelwert und konsekutiver Überbesetzung von Klassen als eindeutig oberhalb der Normgrenze liegend zu betrachten. Dies ist unzweideutig der Fall bei den entsprechenden Werten des Typ 2, die sehr stark erhöht sind und, wie in der Diskussion noch ausführlich erläutert wird, Ausdruck einer Atrophie sind.

Die Bestimmung der sekundären Abweichungen von der Poissonverteilung beim Typ 2 (a_{12} erhöht) und von der Binomialverteilung beim Typ 1 (a_{11} normal s. Abschn. 2.2.6.1.) ergibt die ebenfalls in der Abb. 69 aufgeführten Zahlen. Wie man sieht, sind beide Flächenmittelwerte noch normal; derjenige des Typ 2 allerdings liegt nur knapp oberhalb des atrophischen Bereiches. Dasselbe gilt für die Formfaktoren, d.h. beide befinden sich noch innerhalb der Norm, derjenige des Typ 1 jedoch verfehlt mit 814 die obere Grenze von 837 nur knapp, so daß von einer leichten Abrundungstendenz dieses Fasertyps gesprochen werden muß. Die einzigen, eindeutig pathologisch erhöhten Werte mißt man für die Variationskoeffizienten und die sekundären Abweichungssummen bei normalen zugehörigen Varianzen.

Wie später noch erörtert wird, deutet letzteres auf das Vorhandensein einiger großer und nicht allzu vieler kleiner Abweichungen hin.

Um ein anschauliches Bild von den morphologischen und den daraus resultierenden histometrischen Veränderungen zu bekommen, sind in der Abb. 70 die Flächenhäufigkeiten und deren Abweichungen von der Normalverteilung in Form von Histogrammen dargestellt. Beim Typ 2 fällt zunächst auf, daß viele Fasern im atrophischen Bereich liegen und zu einer Überbesetzung der Klassen 8 bis 11 führen, was wiederum große Abweichungen von der Gaußkurve hervorruft, die im Histogramm der Abweichungen deutlich zu sehen sind.

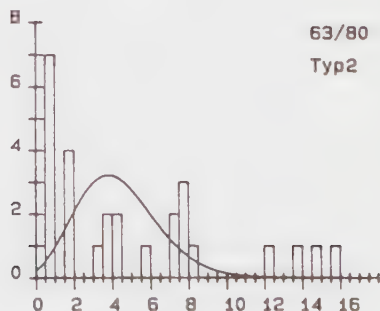
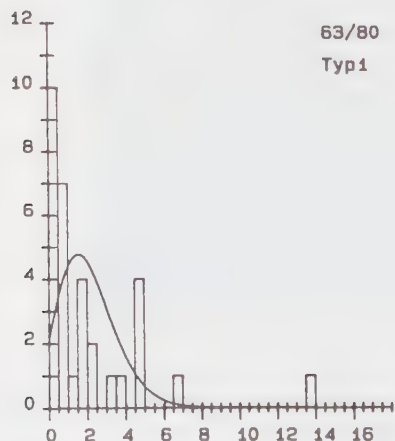
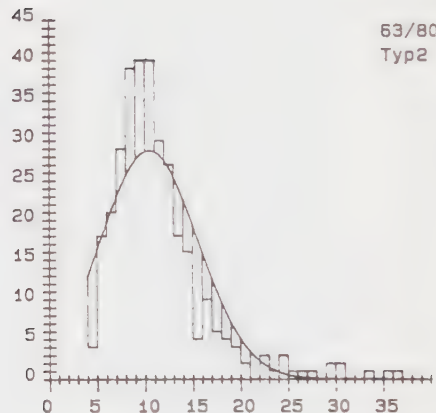
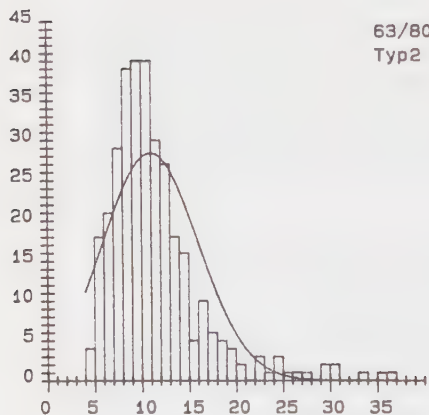
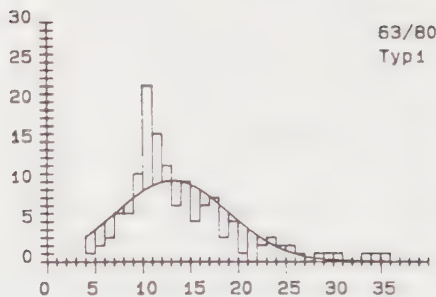
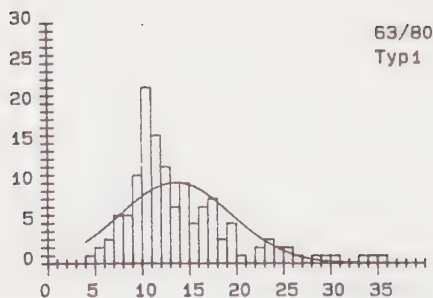


Abb. 70 Flächenhäufigkeitsverteilungen und Histogramme der Abweichungen bei einer peripheren neurogenen Muskelatrophie (Polyneuropathie bei chron. Alkoholabusus
Viele atrophische Typ 2-Fasern mit konsekutiver Überbesetzung von Klassen (8-11). Beim Typ 1 große Abweichungen bei den Klassen 11 und 12. Die Histogramme der Abweichungen werden schlecht durch die theoretischen Verteilungskurven approximiert.

Daneben kommen aber auch noch einige wenige große Fasern vor, so daß das Histogramm stark rechtsschief mit großer positiver Schiefe ist ($Skew = 2,0$). Die starke Konzentration der atrophischen Fasern um den im unteren Normbereich liegenden Flächenmittelwert drückt sich in einer hohen positiven Curtosis aus: $Curt = 5,4$. Insgesamt gesehen, weicht das Histogramm stark von der Gaußverteilung ab. Entsprechend schlecht ist die Approximation des Histogramms der Abweichungen durch die Poissonverteilung: Neben wenigen großen treten einige kleine und mittlere Abweichungen auf, so daß deren Mittelwert mit 4,3 relativ hoch und die Poissonverteilung dadurch sehr symmetrisch ist (s. Abschn. 1.2.4.3. Gl. (1.44)). Die tatsächliche Verteilung jedoch ist rechtsschief ($Skew = 1,12$), die Übereinstimmung daher schlecht. Dies gilt ebenso, wenn auch nicht in dem Maße, für das Histogramm der Abweichungen beim Typ 1. Der Unterschied besteht darin, daß weniger große und mittlere, dafür aber mehr kleinere Abweichungen auftreten. Das ursprüngliche Histogramm, d.h. die Verteilung der Flächenhäufigkeiten, läßt große Abweichungen von der Gaußkurve bei den Klassen 11 und 12 erkennen, ansonsten ist die Übereinstimmung gar nicht so schlecht. Die Verteilung selbst ist wie diejenige des Fasertyps 2 relativ breit, da auch einige wenige größere Fasern vorkommen, was zu vielen kleinen Abweichungen führt.

4.3. Gering ausgeprägte bzw. unspezifisch veränderte Muskelbiopsien

Die morphologisch und histometrisch gering und vorwiegend unspezifisch veränderten Muskelbiopsien stellen mit 41 %, das entspricht 73 Biopsien, den größten Anteil der auswertbaren Biopsien. Dreizehn davon lassen nur minimale unspezifische Normabweichungen erkennen, weitere 15 Fälle weisen entzündliche Veränderungen auf, 26 Biopsien sind unspezifisch myopathisch verändert und 19 Fälle zeigen Abweichungen, die als unspezifisch neurogen einzustufen sind. Im folgenden werden die einzelnen Gruppen anhand typischer Beispiele dargestellt.

4.3.1. Muskelbiopsien mit minimalen unspezifischen Normabweichungen

Die Übersicht mit Gegenüberstellung von morphologischem Befund, klinischer Diagnose und Myometrie ist in der Tab. 12 gegeben. Zur Erfassung leichter myopathischer Parenchymalterationen ist zusätzlich zur Formgruppe noch der Formfaktor und die Curtosis für den Fasertyp 1 aufgeführt. Beim Fasertyp 2 wurde auf die Angabe letzterer Werte verzichtet, da sie meist uncharakteristisch sind (s. Diskussion und Zusammenfassung!).

4.3.1.1. Disseminierte de- und regenerative Faserveränderungen bei einer Duchenne Konduktorin

Morphologie:

Die nur gering ausgeprägten morphologischen Veränderungen sind in der Abb. 71 zu erkennen.

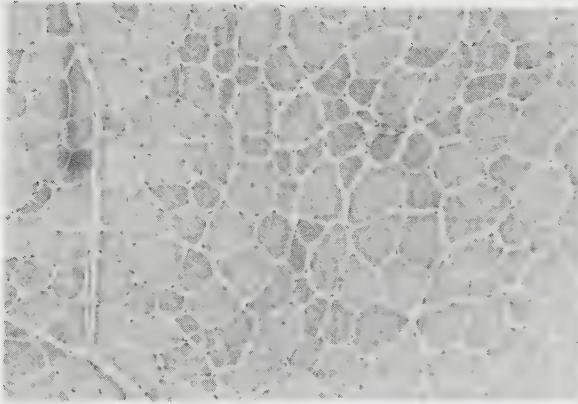


Abb. 71 Duchenne Konduktorin

Degenerative Faseränderung in Form einer
hyalinen Degeneration im Bild oben rechts.
Subsarkolemmale Kerne überwiegend unauffällig.
Biopsie Nr.108/80 HE, x 100

Tab. 12 Muskelbiopsien mit minimalen unspezifischen Normabweichungen

Morphologie / Klinik	Myometrie (Form der Flächenhisto- gramme und Muskelfasern)	Art. 2. 1	
<u>Morphologischer Befund:</u> Allgemeinverschwächter, sonst unauf- fälliger Skelettmuskel. <u>Zugehörige klin. Diagnosen:</u> - V.a. Arteriitis der Hirngefäße ohne Hinweise auf eine Beteiligung des neuromuskulären Systems - Benignes floppy -infant-Syndrom	$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ $a_1 v_1$ $a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$	$\bar{a}_1 \bar{v}_1$ C - $\bar{a}_1 \bar{v}_1$ C -	1 1
<u>Morphologischer Befund:</u> Allgemeinverschwächter Skelettmuskel mit fokaler Typ 2-Faser-Atrophie. <u>Zugehörige klin. Diagnosen:</u> - Multiple Myogelosen - V.a. Arteriitis der Hirngefäße ohne Anhalt für eine Beteiligung des neuromuskulären Systems - Unklare Kachexie	$a_1 v_1$ $a_1 v_1$ $a_1 \bar{v}_1$ $a_1 \bar{v}_1$ $a_1 v_1$ $a_1 \bar{v}_1$	$a_1 v_1$ C - $a_1 \bar{v}_1$ C + $a_1 v_1$ C -	1 1 1
<u>Morphologischer Befund:</u> Weitgehend unauffälliger Skelettmuskel mit speziellen Faserveränderungen. <u>Zugehörige klin. Diagnosen:</u> - ragged red fibers bei einer Ophthalmoplegia plus - disseminierte de- und regenerative Faserveränderungen bei einer Duchenne Konduktorin - diskrete subsarkolemme Faseranomalien bei Alkoholabusus	$a_1 v_1$ $a_1 v_1$ $\bar{a}_1 v_1$ $\bar{a}_1 v_1$ $a_1 v_1$ $a_1 \bar{v}_1$	$a_1 v_1$ C + $\bar{a}_1 v_1$ C - $a_1 v_1$ C +	1 1 1

Fortsetzung Tab. 12

<u>Morphologischer Befund:</u> Allgemeinverschmächtigter Skelettmuskel mit geringfügiger additiver neurogener Muskelatrophie. <u>Zugehörige klin. Diagnosen:</u> - V.a. toxisch - metabolische Enzephalopathie mit leichter begleitender peripherer Neuropathie - Friedreich'sche Ataxie	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$ $\begin{matrix} \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$F C +$ $\bar{F} C -$	1 1
<u>Morphologischer Befund:</u> Überwiegend strukturell unauffälliger Skelettmuskel mit fokalem Muskelparenchymuntergang. <u>Zugehörige klin. Diagnosen:</u> - Z.n. Lystenon-Rhabdomyolyse - Belastungsmiopathie mit Laktatazidose - Volkmann'sche Kontraktur	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & v_1 \end{matrix}$ $\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$ $\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\bar{F} C +$ $\bar{F} C -$ $F C -$	1 1 1

Die Übersicht zeigt einen regelrechten Aufbau des Muskels. Nur ganz vereinzelt trifft man auf eingestreute singuläre bzw. in kleinen Gruppen zusammengeordnete pathologisch veränderte Muskelfasern, welche leicht atrophisch erscheinen und relativ frische de- bzw. regenerative Veränderungen aufweisen. Es handelt sich dabei um Fasern mit gelegentlich nachweisbarem subsarkolemmalen Fibrillenschwund. An einer Stelle erkennt man eine singuläre hyaline Nekrose. An einer weiteren Stelle zeigen sich basophile Fasern mit hoch aufgetriebenen Kernen. Die subsarkolemmalen Kerne sind sonst unauffällig, die zentralständigen nicht vermehrt nachweisbar.

Myometrie:

Die myometrischen Ergebnisse sind zusammen mit dem ATPase-Präparat in der Abb. 72 dargestellt.

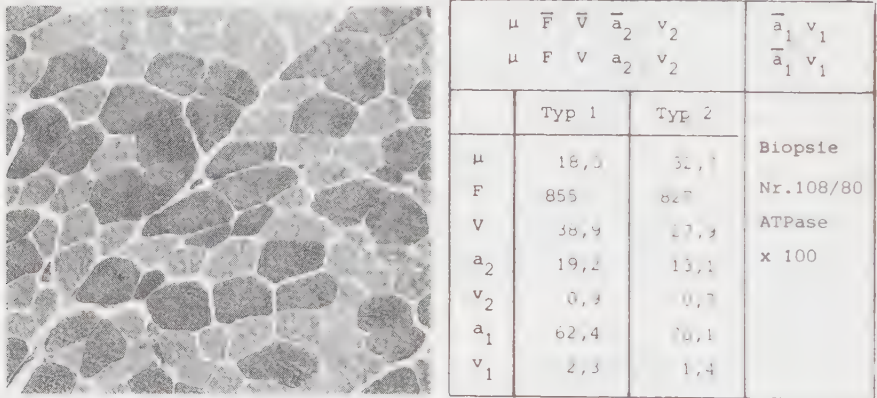


Abb. 72 Duchenne Konduktorin

Regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit unauffälliger Faseranordnung. Viele deutlich abgerundete Fasern und vermehrte Kaliberschwankungen vor allem beim Typ 1.

Wie man sieht, liegt die Summe a_{11} der Abweichungen von der Gaußkurve an der oberen Normgrenze (s. Tab. 3). Nach Abschn. 2.2.4. über paranormale Werte ist er als pathologisch anzusehen, weil die Curtosis beim Fasertyp 1 negativ ist (Curt = -0,1). Die entsprechende Summe a_{12} beim Typ 2 dagegen ist eindeutig erhöht. Die Messung der sekundären Abweichungen ergibt die ebenfalls in der Abb. 72 angegebenen Werte.

Demnach liegen geringe Normabweichungen nur beim Typ 1 vor, und zwar in Form eines erhöhten Formfaktors im Sinne einer Abrundungstendenz, sowie ein pathologischer Variationskoeffizient als Ausdruck vermehrter Kalibervariationen mit konsekutiver Anhebung der Summe a_{21} . Die Werte des Typ 2 befinden sich im Normbereich, der Formfaktor F_2 jedoch an der oberen Normbereichsgrenze.

Die zugrundeliegende Morphologie zeigt das Standard-ATPase-Präparat der Abb. 72. Die Übersicht bietet ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster beider Fasertypen mit unauffälliger gegenseitiger Topologie. Auffällig sind die vielen, deutlich abgerundeten Typ 1-Fasern, die auch vermehrte Kalibervariationen aufweisen. Eine angedeutete Abrundungstendenz läßt sich ebenso bei den sonst weitgehend unauffälligen Typ 2-Fasern erkennen. Die Größenrelationen der Faserflächen sind in den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 74 dargestellt, die Histogramme der Abweichungen von der Gaußkurve in der Abb. 73.

Abb. 74 zeigt, daß beide Fasertypen mit sehr guter Näherung normal aber breit verteilt sind, so daß viele kleine Abweichungen von der Gaußkurve vorkommen, die sich in den Histogrammen der Abweichungen (Abb. 73) in den überbesetzten niedrigsten Intervallen der Größe 0-0.5 bemerkbar machen. Sonst werden auch diese Histogramme hervorragend durch ihre Poissonverteilungen approximiert.

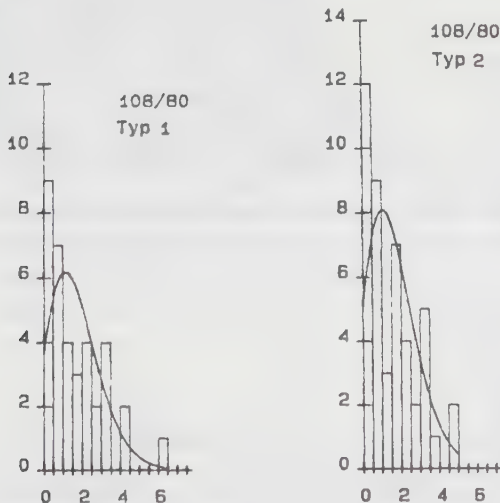


Abb. 73 Histogramme der Abweichungen bei einer Duchenne-Konduktorin. Bis auf das überbesetzte unterste Intervall $[0,0.5]$ hervorragende Übereinstimmung mit der Poissonverteilung bei beiden Fasertypen.

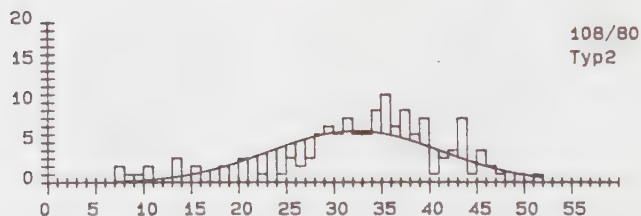
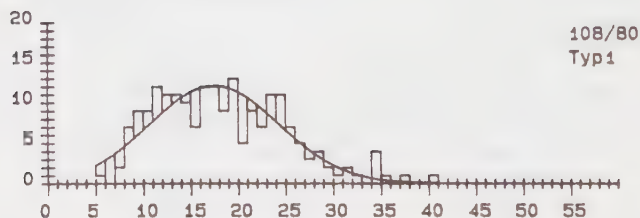
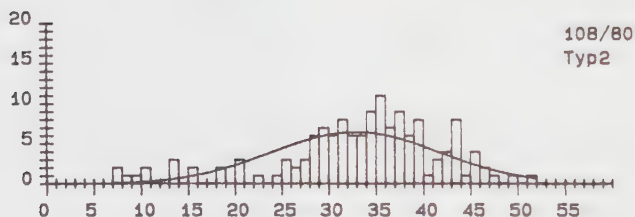
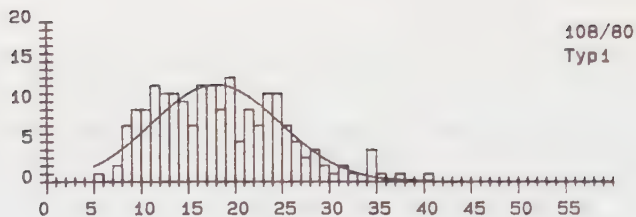


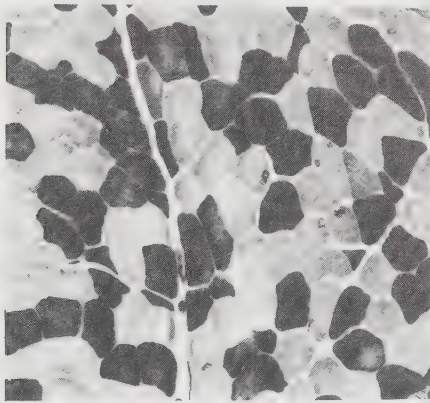
Abb. 74 Flächenhäufigkeitsverteilungen bei einer Duchenne-Konduktorin

Relativ breite Verteilungen mit vielen kleinen Abweichungen von der Normalverteilung bei beiden Fasertypen, vornehmlich jedoch beim Typ 2. Sonst gute Übereinstimmung mit der Gaußkurve.

4.3.1.2. Allgemeinverschmächtigter Skelettmuskel mit fokaler Typ 2-Faseratrophie bei V.a. Arteriitis der Hirngefäße ohne Anhalt für eine Beteiligung des neuromuskulären Systems

Morphologie:

Die Morphologie kann man dem Standard-ATPase-Präparat der Abb. 75 entnehmen.



μ F V a_2 v_2					a_1 $\bar{v}_1$
μ F $\bar{V}$ a_2 v_2					$\bar{a}_1$ $\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.151/80 ATPase x 100
μ	13,2		11,4		
F	842		778		
V	21,4		52,1		
a_2	8,9		9,9		
v_2	0,2		0,1		
a_1	48,7		113,5		
v_1	7,8		14,6		

Abb. 75 Fokale Typ 2-Faseratrophie bei V.a. Arteriitis der Hirngefäße ohne Beteiligung des neuromuskulären Systems
Relativ schwächtiger Muskel mit auffälligen, fokal auftretenden Typ 2-Fasern.

Die Übersicht läßt einen regelrecht aufgebauten Muskel mit gut differenzierbarem Schachbrettmuster erkennen. Die meisten Faserflächen liegen im unteren Normbereich. Die einzige Auffälligkeit besteht in einer leichten bis mittelstark ausgeprägten, fokal betonten Typ 2-Faser-Atrophie. Diese erkennt man deutlich im Flächenhistogramm der Abb. 76, wo sehr viele Fasern unterhalb des Normbereiches liegen (<9). Da auch normal große Fasern vorkommen, führt dies zu vermehrten Kalibervariationen mit erhöhtem Variationskoeffizienten und insgesamt breiter Flächenverteilung.

Entsprechend treten viele Abweichungen unterschiedlichster Größe von der Gaußkurve auf.

Fasertyp 1 dagegen ist bis auf wenige große und kleine Abweichungen mit guter Näherung als normalverteilt zu bezeichnen. Die Flächenmittelwerte beider Fasertypen liegen im unteren Normbereich (s. Abb. 75).

Myometrie:

Die Messung von Summe und Varianz der Abweichungen von der Gaußkurve ergibt die in der Abb. 75 zusammengestellten Werte. Beim Fasertyp 2 liegen deutlich erhöhte Werte vor, beim Typ 1 ist nur die Varianz erhöht. Die pathologische Varianz bei beiden Fasertypen ist Ausdruck der allgemeinen Verschmächtigung des Muskels, die erhöhte Summe der Abweichungen beim Typ 2 ist auf die fokale Typ 2-Faseratrophie zurückzuführen, da letztere zusätzlich zu einer Verbreiterung des Histogramms Anlaß gibt (s. Abb. 76).

Die morphometrische Charakterisierung der Biopsie hinsichtlich des Schweregrades der Veränderungen ordnet die Biopsie in Übereinstimmung mit dem morphologischen Befund den nur gering und unspezifisch veränderten Fällen zu (s. Abb. 75).

Bis auf den stark pathologischen Variationskoeffizienten beim Typ 2 sind alle Parameter unauffällig (s. Abb. 75). Der Formfaktor beim Typ 1 befindet sich an der oberen Normbereichsgrenze. Wegen der positiven Curtosis ($Curt = 0,4$) kann man ihn nach Abschn. 2.2.4. noch als normal bezeichnen.

Die zugehörigen Flächenhäufigkeitsverteilungen einschließlich Erläuterungen zeigt die nachfolgende Abb. 76.

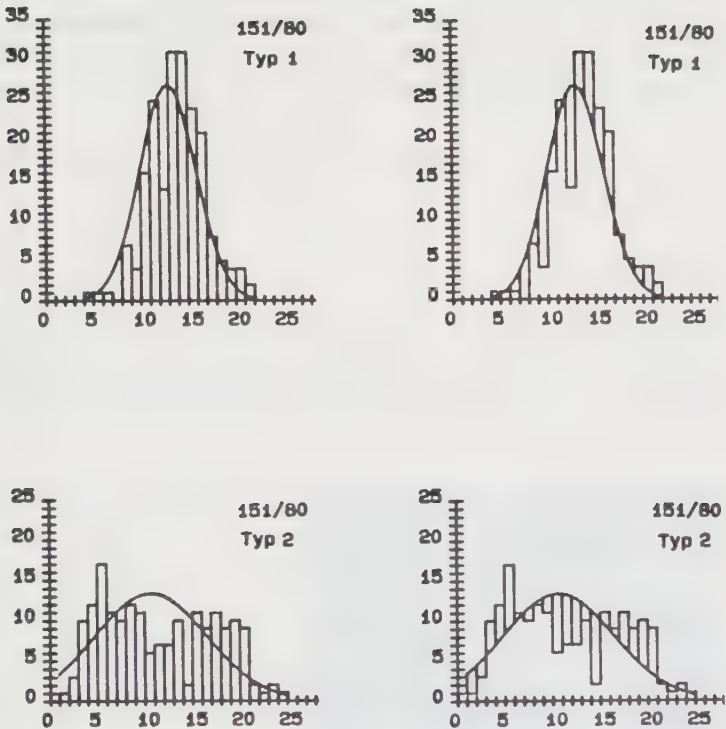


Abb. 76 Flächenhäufigkeitsverteilungen eines mäßig allgemein-verschmächtigten Muskels mit fokaler Typ 2-Faser-Atrophie

Im unteren Normbereich liegende Flächenmittelwerte beider Fasertypen. Viele atrophische Fasern beim Typ 2 mit vielen kleinen und großen Abweichungen von der Gaußverteilung, wenige dagegen beim Typ 1, der mit guter Näherung normalverteilt ist.

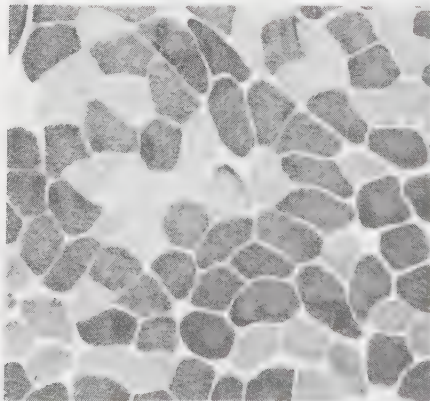
4.3.2. Muskelbiopsien mit unspezifischen myopathischen Veränderungen

Diese Gruppe von Muskelbiopsien stellt mit 26 Fällen den größten Anteil unter den gering ausgeprägten bzw. unspezifisch veränderten Biopsien. Ihre Aufteilung nach Morphologie und Myometrie ist zusammen mit der klinischen Diagnose in der Tab. 13 gegeben, typische Beispiele daraus werden im folgenden dargestellt.

4.3.2.1. Minimale strukturell unspezifische myopathische Parenchymalteration bei einer Tendomyose

Morphologie:

Die Übersicht der Abb. 77 läßt keinen nennenswerten Umbau des Muskels erkennen. Im Querschnitt erscheinen die Fasern überwiegend normal konfiguriert, hie und da jedoch, vorwiegend in den Randpartien der Faszikel weisen sie eine leichte Abrundungstendenz auf.



μ $\bar{F}$ V a_2 v_2					a_1 v_1
μ F V a_2 v_2					a_1 $\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.190/80 ATPase x 100
μ	18,8		20,0		
F	816		817		
V	14,4		14,6		
a_2	7,5		12,0		
v_2	0,2		0,5		
a_1	29,9		39,6		
v_1	3,8		5,9		

Abb. 77 Minimale unspezifische myopathische Parenchymalteration bei einer Tendomyose

Vereinzelt erkennt man abgerundete Fasern, die Mehrheit erscheint jedoch weitgehend normal konfiguriert.

Myometrie:

Entsprechend dem minimalen morphologischen Befund läßt auch die Myometrie nur gering ausgeprägte Veränderungen in Form eines an der oberen Normgrenze liegenden Formfaktors bei beiden Fasertypen erkennen. Da beim Fasertyp 1 zusätzlich eine negative Curtosis vorliegt, ist er nach 2.2.4. als pathologisch erhöht anzusehen und bestätigt die morphologisch nachweisbare leichte Abrundungstendenz.

Tab. 13 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei geringfügig unspezifisch myopathisch veränderten Muskelbiopsien

Morphologie / Klinik	Myometrie (Form der Flächenhistogramme und Muskelfasern)		Anzahl
<u>Morphologischer Befund:</u> Gering ausgeprägtes diffus myopathisches Gewebssyndrom <u>Zugehörige klinische Diagnosen:</u> - FSH - Limb - girdle - Dystrophia myotonica - Benignes floppy infant-Syndrom - Alkoholabusus - Hypothyreose - Tendomyose	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & - \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & \bar{v}_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & - \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & + \\ \bar{F} & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} F & C & + \\ F & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & + \\ \bar{F} & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & + \\ \bar{F} & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} F & C & + \\ F & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & - \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & - \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ F & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & - \end{matrix}$	2
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} F & C & + \\ F & C & + \end{matrix}$	1
	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \bar{F} & C & - \\ \bar{F} & C & - \end{matrix}$	1

Fortsetzung Tab. 13

<u>Morphologischer Befund:</u> Diskrete <u>fokale</u> myopathische Parenchymalteration <u>Zugehörige klinische Diagnosen:</u> - Polymyalgia rheumatica - Colitis ulcerosa - Endangiitis obliterans	$\begin{array}{c} a_1 \quad v_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \end{array}$	FC - FC - FC - FC +	2 1 1 1
<u>Morphologischer Befund:</u> Dezent myopathisch veränderter Muskel mit zusätzlicher peripherer neurogener Muskelatrophie <u>Zugehörige klinische Diagnose:</u> - Systemischer Lupus Erythematodes	$\begin{array}{c} \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \end{array}$	FC -	1
<u>Morphologischer Befund:</u> Vacuoläre Myopathie <u>Zugehörige klinische Diagnosen:</u> - Speichermyopathie - Myopathie mit tubulären Aggregaten	$\begin{array}{c} a_1 \quad \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \\ a_1 \quad v_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \end{array}$	FC + FC + FC -	2 1
<u>Morphologischer Befund:</u> Minimal myopathisch veränderter Muskel mit zahlreichen ragged red fibers. <u>Zugehörige klinische Diagnose:</u> - Ophthalmoplegia plus	$\begin{array}{c} a_1 \quad v_1 \\ \bar{a}_1 \quad \bar{v}_1 \end{array}$	FC -	1

Alle übrigen Werte sind unauffällig (s. Abb. 77). Nur bei den primären Abweichungen von der Normalverteilung findet sich beim Fasertyp 2 eine leicht erhöhte Varianz, welche auf zu viele Fasern gleichen Flächeninhalts mit Klassenüberbesetzung (s. Abb. 78) im Rahmen der Abrundungstendenz mit konsekutiver Flächenangleichung zurückzuführen ist. Die zugehörigen Flächenhistogramme mit ihren Abweichungen von der idealen Gaußverteilung repräsentiert die Abb. 78. Das Histogramm des Fasertyps 1 erscheint unauffällig, mit guter Näherung normalverteilt, bei demjenigen des Typs 2 jedoch fällt eine stark überbesetzte Klasse der Nummer 26 auf. Abgesehen von dieser großen Abweichung wird das Histogramm sehr gut durch eine Normalverteilung approximiert.

Die in der Abb. 78 beigegefügtten Histogramme der Abweichungen demonstrieren denselben Sachverhalt: beim Typ 2 eine einzige große Abweichung, die den Wert 12 hat, der übrige Teil des Histogramms zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Binomialverteilung. Nicht so gut ist die Approximation durch die Bernoulliverteilung beim Typ 1, jedoch noch als normal anzusehen.

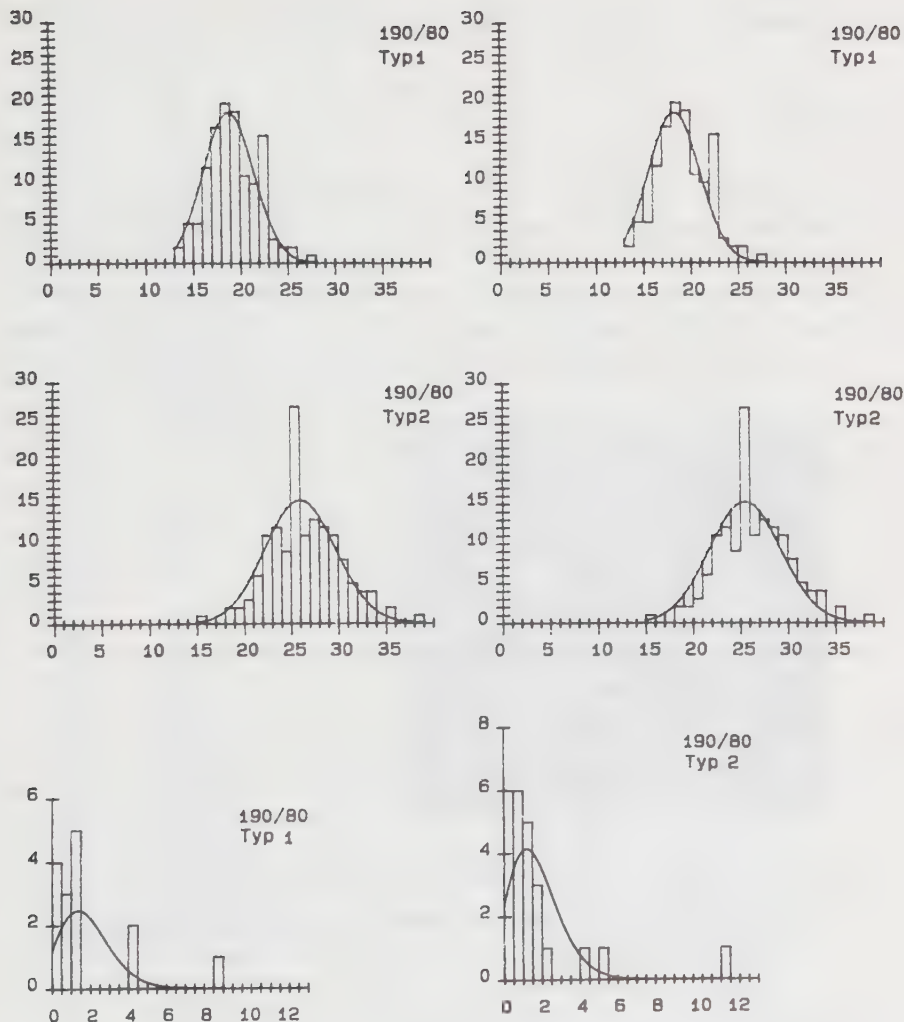


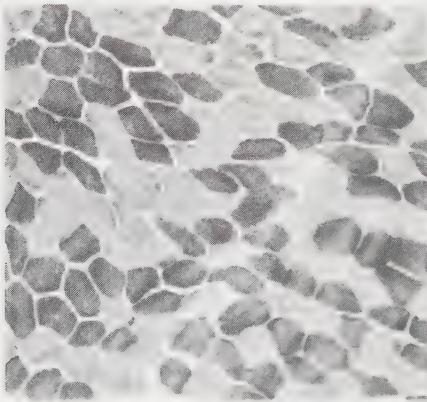
Abb. 78 Flächenhäufigkeitsverteilungen und Histogramme der Abweichungen (untere Reihe) einer minimal strukt. unspezifisch myopathisch veränderten Muskelbiopsie

Im Histogramm des Fasertyps 2 fällt die große Abweichung der Klasse 26 sofort ins Auge, im entsprechenden Histogramm der Abweichungen sieht man, daß sie den Wert 12 hat. Sonst weitgehend unauffällige Verteilungen.

4.3.2.2. Geringfügige, strukturell unspezifische myopathische Parenchymalteration bei einer FSH-Muskeldystrophie

Morphologie:

Die Übersicht (s. Abb. 79) zeigt ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster beider Fasertypen mit normaler gegenseitiger Faseranordnung. Auch der Aufbau der Muskelfaszikel ist normal und unauffällig, ebenso die Größenrelationen zwischen Typ 1- und Typ 2-Fasern. Einzig auffällig ist die deutliche Abrundung aller Fasern, die vor allem beim Typ 1 stark ausgeprägt ist und im erhöhten Formfaktor ihren Ausdruck findet.



μ	$\bar{F}$	V	a_2	v_2	a_1	v_1
μ	F	V	a_2	v_2	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr. 60/80 ATPase x 100	
μ	11,3		11,0			
F	845		808			
V	21,0		23,1			
a_2	8,0		18,3			
v_2	0,1		0,8			
a_1	44,4		50,2			
v_1	0,2		11,0			

Abb. 79 Geringfügige myopathische Parenchymalteration (FSH)

Deutliche Abrundung der Fasern, vor allem beim Typ 1,
sonst unauffälliger Skelettmuskel

Myometrie:

Die myometrischen Ergebnisse (s. Abb. 79) spiegeln den morphologischen Befund wider. Die Faserabrundung, vornehmlich der Typ 1-Fasern, führt zur einzigen Auffälligkeit, nämlich zum erhöhten Formfaktor beim Typ 1.

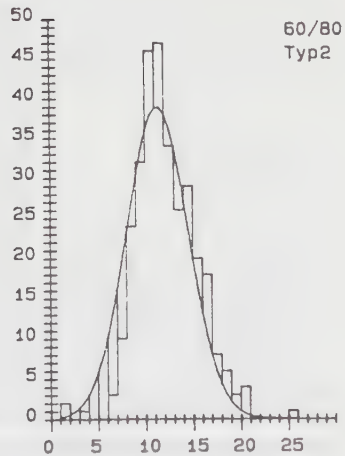
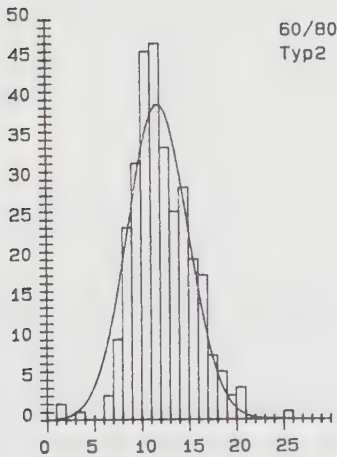
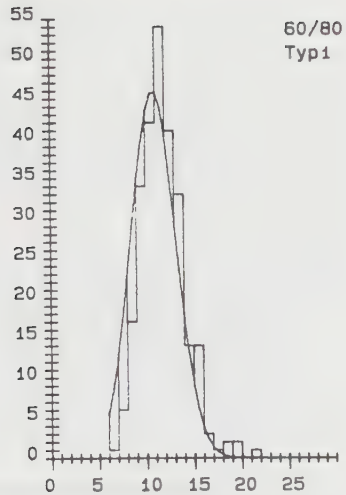
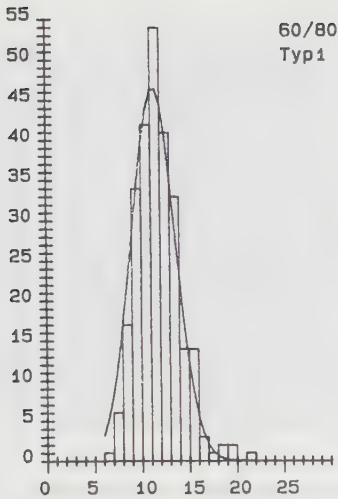


Abb. 80 Flächenhäufigkeitsverteilungen eines Muskels mit geringfügiger myopathischer Parenchymalteration (FSH).

Unauffälliges, normalverteiltes Histogramm beim Typ 1. Einige große und wenige kleine Abweichungen beim Typ 2, dessen Verteilung insgesamt gesehen nicht allzusehr von der Gaußkurve abweicht.

Hinsichtlich der Form der Flächenhistogramme (s.a. Abb. 80) ist der Typ 1 dagegen völlig unauffällig, wenngleich die Varianz der Abweichungen als Folge der Faserabrundung an der oberen Normgrenze liegt. Beim Fasertyp 2 erhält man aufgrund der stärkeren Kalibervariationen neben einer deutlich erhöhten Varianz zusätzlich noch eine leicht pathologische Summe der Abweichungen von der Gaußkurve.

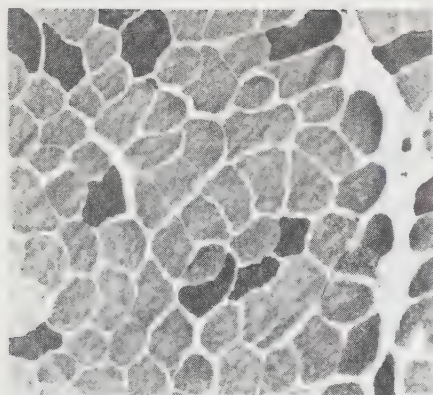
Die Größenrelationen beider Fasertypen lassen sich an den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 80 ablesen. Beide Histogramme liegen mit ihren Flächenmittelwerten eher im unteren Normbereich. Die Verteilung des Typ 1 ist schmal und mit guter Näherung als normalverteilt anzusehen. Das Histogramm beim Typ 2 läßt einige große und wenige kleine Abweichungen erkennen, deren Summe und Varianz die Normbereichsgrenzen überschreiten (s.o.!). Dies ist auf eine vermehrte Angleichung der Faserflächen im Rahmen der verstärkten Abrundungstendenz zurückzuführen, sowie auf zusätzlich vorhandene leicht ausgeprägte Kaliberschwankungen.

4.3.2.3. Sehr diskrete, strukturell unspezifische myopathische Parenchymalteration bei Alkoholabusus

Morphologie:

In der Übersicht der Abb. 81 stellt sich ein weitgehend regelrechter Aufbau des Muskels dar.

Das Schachbrettmuster der Fasertypen erscheint regelrecht differenzierbar, die Muskelfasern sind überwiegend polygonal konfiguriert, nur hier und da läßt sich, vor allem bei den insgesamt zahlenmäßig überwiegenden Typ 1-Fasern, eine diskrete Abrundungstendenz erkennen. Die Typ 2-Fasern weisen eine fokale Tendenz zur Atrophie auf, was leicht vermehrte Kalibervariationen mit erhöhtem Variationskoeffizienten zur Folge hat.



μ F V a_2 v_2 μ F $\bar{V}$ a_2 v_2					$\bar{a}_1$ v_1 a_1 v_1
	Typ 1	Typ 2			
μ	18,0	14,9			
F	830	773			
V	27,6	43,5			
a_2	13,7	13,4			
v_2	0,2	0,8			
a_1	73,3	38,7			
v_1	4,9	1,8			

Abb. 81 Diskret myopathisch veränderter Skelettmuskel bei Alkoholabusus.
Zahlenmäßiges Überwiegen der Typ 1-Fasern mit diskreter Abrundungstendenz. Leichte Tendenz zur fokalen Atrophie bei den Typ 2-Fasern.

Myometrie:

Die diskrete myopathische Parenchymalteration findet ihren Niederschlag in der leicht erhöhten Summe der Abweichungen beim Fasertyp 1 (s. Abb. 81) sowie im Formfaktor der Typ 1-Fasern, der an der oberen Normgrenze liegt. Da die zugehörige Curtosis positiv ist ($Curt = 0,3$), ist er nach Abschn. 2.2.4. noch nicht als pathologisch anzusehen. Die fokale Tendenz zur Typ 2-Faseratrophie führt zu gering vermehrten Kalibervariationen bei diesem Fasertyp und erhöht so den entsprechenden Variationskoeffizienten etwas über die Norm. Alle übrigen Werte sind unauffällig.

Zur Illustration der myometrischen Ergebnisse sind in der Abb. 82 die Flächenhäufigkeitsverteilungen dargestellt.

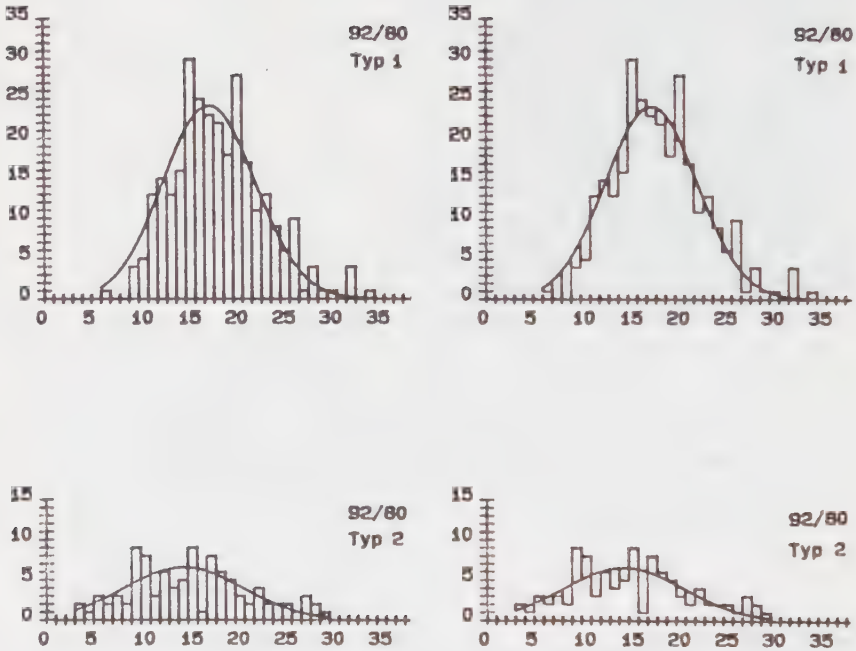


Abb. 82 Flächenhäufigkeitsverteilungen eines diskret myopathisch veränderten Skelettmuskels

Weitgehend unauffälliger, normalverteilter Typ 2 mit breiter Streuung und einigen wenigen atrophischen Fasern.

Viele kleine und ein paar größere Abweichungen von der Gaußkurve beim Typ 1, der ebenfalls noch als normalverteilt anzusehen ist.

Beim groben Überblick sieht man, daß alle Histogramme weitgehend normalverteilt sind und die Flächenmittelwerte im Normbereich liegen. Das Histogramm beim Typ 2 streut relativ breit bis in den atrophischen Bereich, bei der entsprechenden Verteilung des Typ 1 treten viele kleine und wenige größere Abweichungen von der Gaußkurve auf. Dieser Sachverhalt spiegelt sich wider in den Histogrammen der Abweichungen, dargestellt in der Abb. 83.

Beide Histogramme stimmen ausgezeichnet mit ihren theoretischen Verteilungskurven überein, weichen jedoch mit der untersten, etwas überbesetzten Klasse geringgradig davon ab, beim Typ 1 sieht man zusätzlich noch zwei größere Abweichungen.

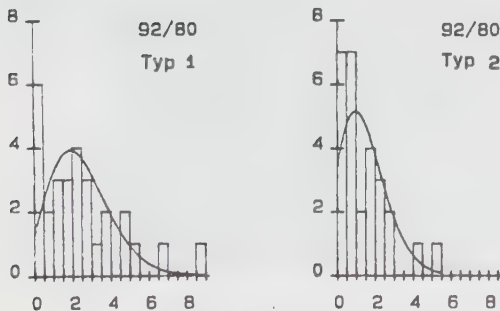


Abb. 83 Histogramme der Abweichungen zu den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 82.

Bis auf die relativ großen Abweichungen im Intervall $[0,0.5)$ ausgezeichnete Übereinstimmung mit den theoretischen Verteilungskurven bei beiden Fasertypen.

4.3.2.4. Dezent myopathisch veränderter Skelettmuskel bei einem
Systemischen Lupus Erythematoses (SLE)

Morphologie:

Die Morphologie ist in der Abb. 84 und Abb. 85 dargestellt.

Die Übersicht (s. Abb. 84) läßt einen regelrecht aufgebauten Muskel ohne Bindegewebsvermehrung erkennen. Die subsarkolemmalen Kerne sind mehrheitlich unauffällig. Gelegentlich trifft man zentralständige Kerne. Als weitere Strukturbesonderheiten finden sich etliche einfache Ringbinden sowie inkomplette Faserspaltungen, vor allem in den großen Muskelfasern. Degenerative Muskelfaserveränderungen, insbesondere Fasernekrosen, sind nicht nachweisbar.

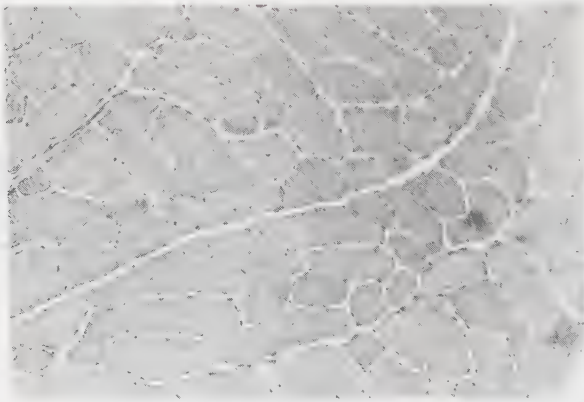


Abb. 84 Dezent myopathisch veränderter Muskel bei SLE

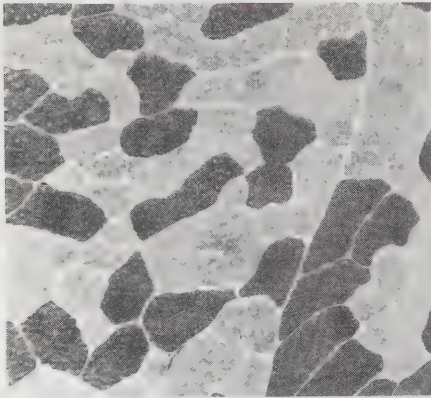
Regelrechter Aufbau des Muskels ohne Bindegewebsvermehrung.

Gelegentlich erkennt man zentralständige Kerne, sowie einfache Ringbinden und inkomplette Faserspaltungen.

Biopsie Nr. 27/80 HE x 100

Im Querschnitt des ATPase-Präparates der Abb. 85 zeigt sich ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster beider Fasertypen mit leicht veränderter Fasertopologie. Besonders auffällig sind die sehr großen, vielfach hypertrophischen Typ 2-Fasern.

Daneben findet man allerdings immer wieder einige wenige, besonders scharf polygonal konfigurierte und meßtechnisch leicht bis mittelstark atrophische Fasern, die beiden Fasertypen angehören, vornehmlich jedoch beim Typ 1 anzutreffen sind, so daß dessen Kalibervariationen deutlich vermehrt sind. Die Fasern dieses Typs, vor allem diejenigen kleinerer Fläche sind unzweideutig abgerundet.



μ $\bar{F}$ $\bar{V}$ $\bar{a}_2$ v_2					$\bar{a}_1$ v_1
$\bar{\mu}$ F V a_2 v_2					$\bar{a}_1$ v_1
	Typ 1	Typ 2	Biopsie Nr. 27/80 ATPase x 100		
μ	18,4	37,2			
F	836	763			
V	43,0	30,0			
a_2	18,5	16,6			
v_2	0,5	2,0			
a_1	99,9	56,1			
v_1	4,5	0,7			

Abb. 85 Dezent myopathisch veränderter Muskel mit minimaler neurogener Muskelatrophie bei SLE
Auffällig große, z.T. hypertrophische Typ 2-Fasern. Daneben viele atrophische Fasern, v.a. des Typ 1, welche auch deutlich abgerundet sind und vermehrte Kalibervariationen aufweisen.

Myometrie:

Die Ergebnisse der Myometrie sind in der Abb. 85 zusammengestellt. Nach dem morphometrischen Ausprägungsgrad ist die Biopsie etwas im Gegensatz zum morphologischen Befund den stärker veränderten Fällen zuzuordnen, weil vier Parameter einschließlich eines Variationskoeffizienten pathologische Werte annehmen. Die Ursache liegt in der starken Hypertrophie der Typ 2-Fasern, welche den Flächenmittelwert beim sonst unauffälligen Typ 2 erhöht.

Der Typ 1 weist drei erhöhte Parameter auf. Der Formfaktor liegt an der oberen Normgrenze, ist aber nach Abschn. 2.2.4. wegen der negativen Curtosis ($Curt = -0,6$) schon als erhöht anzusehen. Deutlich oberhalb des Normbereiches liegt der Variationskoeffizient, der vermehrte Kalibervariationen anzeigt, sowie die Abweichungssumme a_2 .

Die leichte myopathische Parenchymalteration kommt neben dem pathologischen Formfaktor beim Typ 1 vor allem in der Summe der Abweichungen beider Fasertypen von der Gaußverteilung zum Ausdruck. Während die Summe a_{11} beim Typ 1 deutlich erhöht ist, liegt diejenige des Typ 2 noch im Normbereich, wenngleich im oberen. Da jedoch die Curtosis negativ ist ($Curt = -0,13$), muß man die Summe a_{12} nach Abschn. 2.2.4. als pathologisch erhöht betrachten. Die beiden Varianzen sind unauffällig, besonders niedrig v_{12} beim Typ 2.

Die Hypertrophie der Typ 2-Fasern sowie die vermehrten Kaliberschwan-
kungen beim Typ 1 finden in den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 86 ihren graphischen Ausdruck.

Das Histogramm des Typ 2 liegt mit seinem Flächenmittelwert im hypertrophischen Bereich, ist relativ breit, wird aber ausgezeichnet durch eine Normalverteilung angenähert. Dementsprechend ist beim Histogramm der Abweichungen (s. Abb. 87) die Übereinstimmung mit der eingezeichneten Poissonverteilung hervorragend.

Im Gegensatz dazu wird das entsprechende Histogramm beim Typ 1 nur schlecht durch die Poissonverteilung approximiert, da viele kleine und mittlere Abweichungen vorkommen. Die ursprüngliche Flächenhäufigkeitsverteilung selbst ist wegen der erhöhten Varianz verbreitet und läßt die eben beschriebenen Abweichungen erkennen, so daß die Ähnlichkeit mit der Gaußkurve nicht mehr groß ist.

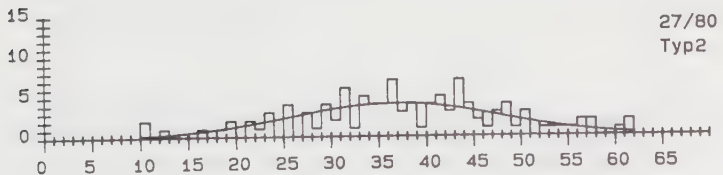
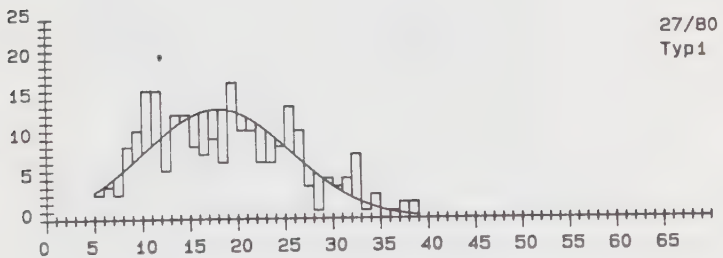
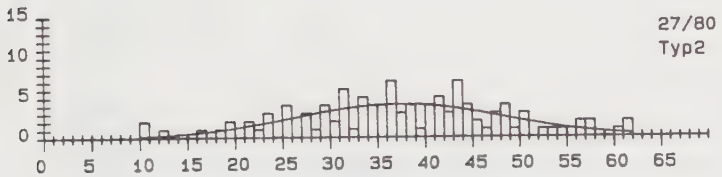
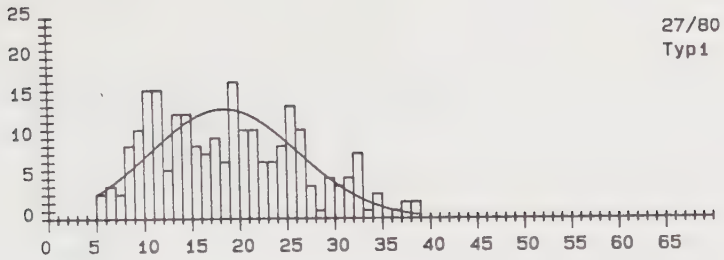


Abb. 86 Dezent myopathisch veränderter Muskel mit minimaler neurogener Muskelatrophie (LED).

Das Histogramm des Typ 2 ist zwar relativ langgestreckt, aber mit ausgezeichneter Näherung normalverteilt. Fasertyp 1 ist deutlich kleiner mit vielen atrophischen, aber auch normal großen Fasern, so daß die Varianz erhöht ist und viele kleine und mittlere Abweichungen auftreten. Die Approximation durch die Gaußkurve ist sehr viel schlechter als beim Typ 2.

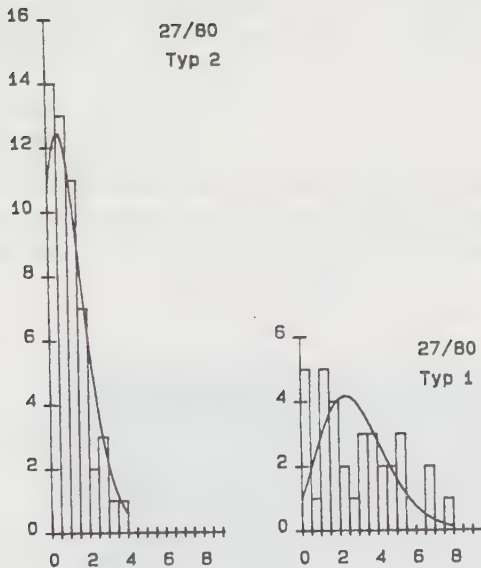


Abb. 87 Histogramme der Abweichungen zu den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 86

Beim Typ 2 ausgezeichnete Übereinstimmung mit der eingezeichneten Poissonverteilung, schlechte Approximation dagegen beim Typ 1 wegen vieler kleiner und mittlerer Abweichungen.

4.3.3. Muskelbiopsien mit unspezifischen entzündlichen Veränderungen

Abgesehen von den Biopsien mit minimalen unspezifischen Normabweichungen bilden die unspezifisch entzündlich veränderten Muskelbiopsien die kleinste Gruppe unter den gering ausgeprägten bzw. unspezifischen Fällen.

In der Tab. 14 sind sie hinsichtlich Klinischer Diagnose, morphologischem Befund und Myometrie unterteilt.

4.3.3.1. Floride entzündliche Reaktion isoliert im perimysialen Bereich des Gefäßbindegewebsapparates bei einem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE)

Morphologie:

Die bei der vorliegenden Biopsie im Vordergrund stehende ausgeprägt floride entzündliche Reaktion, isoliert im perimysialen Bereich des Gefäßbindegewebsapparates des Muskels, zeigt die Abb. 88

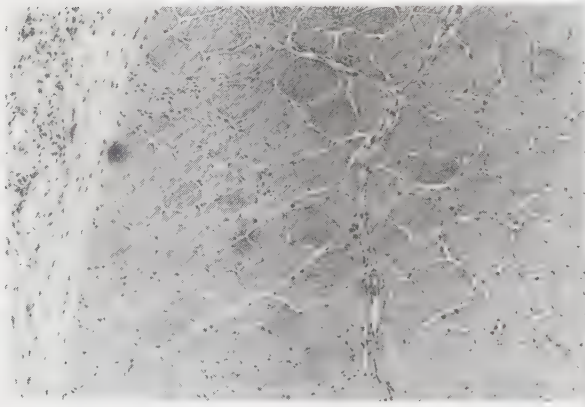


Abb. 88 Systemischer Lupus Erythematoses

Ganz links im Bild: Floride entzündliche Reaktion im Perimysium, ausschließlich um kleinste arterielle und venöse Gefäße. Im Parenchym erkennt man eine neurogene Muskelatrophie mit small angular fibers und Abrundungstendenz des nicht denervierten Restparenchyms.

Biopsie Nr. 96/80 HE x 100

Tab. 14 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei Muskelbiopsien mit unspezifischen entzündlichen Veränderungen

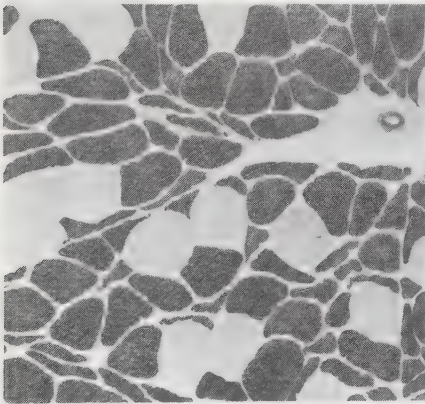
Morphologie / Klinik		Myometrie (Form der Flächen- histogramme und Muskelfasern)		Anzahl
Entzündliche Veränderungen	Parenchym			
<u>Morphologischer Befund:</u> Florider entzündlicher Gefäß- prozeß der kleinsten Muskel- gefäße. <u>Zugehörige klinische Diagnosen:</u>				
- Immunkomplexvasculitis	geringfüg. neurog. Muskelatrophie + leichte myopathi- sche Alteration	$\bar{a}_1 \quad v_1$ $a_1 \quad \bar{v}_1$	F C +	1
	"	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $a_1 \quad v_1$	$\bar{F} C +$	2
- Systemischer Lupus Erythematoses	leichte neurogene Muskelatrophie + unspez. Myopathie	$a_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	$\bar{F} C -$	1
- nicht näher klassifizierbare Kollagenose	leichte neurogene Muskelatrophie	$a_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	F C -	1
- Rheumatoide Arthritis	kleingruppierte neurogene Muskel- atrophie fokal myopathische Alteration	$\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$ $a_1 \quad v_1$	F C -	1
<u>Morphologischer Befund:</u> Florider entzündlicher Gefäß- prozeß im Bereich einiger klei- ner Muskelarterien mit herdför- migem Übergriff auf das Paren- chym (Herdmyositis) <u>Zugehörige klin. Diagnose:</u>				
- nicht näher klassifizierbare Kollagenose	verschwächtigt	$a_1 \quad v_1$ $a_1 \quad v_1$	F C +	1
<u>Morphologischer Befund:</u> Diskrete entzündliche Reaktion im Interstitium überwiegend um kleinste Gefäße. <u>Zugehörige klin. Diagnose:</u>				
- Mononucleosis infectiosa	verschwächtigt	$a_1 \quad v_1$ $\bar{a}_1 \quad \bar{v}_1$	$\bar{F} C +$	1

Fortsetzung Tab. 14

- nicht näher klassifizierbare Kollagenose	verschwächtigt	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\bar{F} C -$	1
- Immunkomplexvasculitis	diskrete neurogene Muskelatrophie	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$F C -$	1
<u>Morphologischer Befund:</u>				
Mäßige Periphlebitis				
<u>Zugehörige klinische Diagnose:</u>				
- Phlebothrombose beider Unterschenkel	verschwächtigt, fokale Typ 2-Atrophie	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\bar{F} C +$	1
<u>Morphologischer Befund:</u>				
Diskrete rein interstitielle lymphohistiozytäre Infiltrate				
<u>Zugehörige klinische Diagnosen:</u>				
- Primär biliäre Zirrhose	leichte neurogene Muskelatrophie	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\bar{F} C -$	1
- Colitis ulcerosa	floride neurogene Muskelatrophie, Restparenchym verschwächtigt	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$F C +$	1
- nicht näher klassifizierbare Kollagenose	geringfügige neurogene Muskelatrophie mit Begleitmyopathie	$\begin{matrix} a_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$F C +$	1
- nicht näher klassifizierbare Kollagenose	geringfügige neurogene Muskelatrophie	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$	$\bar{F} C -$	1

Die Besonderheit dabei besteht in der ausschließlichen Lokalisation um kleinste arterielle und venöse Gefäße sowie einen ganz ungewöhnlich hohen Gehalt an eosinophilen Leukozyten. Die Gefäßwände selbst erscheinen teilweise strukturell regelrecht, teilweise jedoch aufgequollen und ebenfalls von einigen Zellen durchwandert. Die größeren arteriellen Gefäße sind durchweg strukturell unauffällig.

Im Muskelparenchym selbst erkennt man (s. Abb. 89) in der Übersicht ein gut differenzierbares Schachbrettmuster der beiden Fasertypen mit gegenüber der Norm deutlich veränderter Fasertopologie. Besonders auffällig sind die vielen stark atrophischen und zum Teil scharf polygonal konfigurierten (small angular fibers) Typ 2-Fasern, die teils disseminiert im Parenchym verteilt sind, teils in kleinen Gruppen zusammengeordnet sind. Gleichzeitig kommen auch normal große Typ 2-Fasern vor, so daß die Kalibervariationen ausgeprägt sind. Die Typ 1-Fasern dagegen erscheinen bis auf die Abrundung weitgehend unauffällig.



μ F V a_2 v_2					a_1 v_1
μ F V a_2 v_2					a_1 v_1
	Typ 1	Typ 2	Biopsie Nr. 96/80 ATPase x 100		
μ	21,0	9,6			
F	895	693			
V	22,3	65,3			
a_2	10,0	32,5			
v_2	0,5	0,5			
a_1	31,3	200,9			
v_1	1,7	54,4			

Abb. 89 Systemischer Lupus Erythematoses

Disseminierte, auch in kleinen Gruppen angeordnete neurogene Muskelatrophie überwiegend der Typ 2-Fasern. Im nicht denervierten Restparenchym herrschen deutlich abgerundete Typ 1-Fasern vor.

Myometrie:

Die quantitative Vermessung des Parenchyms bestätigt den morphologischen Befund. Die Zahlenwerte sind der Abb. 89 zu entnehmen. Wie man unschwer feststellt, liegt der Flächenmittelwert beim Typ 2 knapp oberhalb der

unteren Normbereichsgrenze, also in der Nähe des atrophischen Bereiches, während derjenige des Typ 1 eher im oberen Normbereich angesiedelt ist. Umgekehrt sind die Verhältnisse bei den Formfaktoren. Einen sehr hohen Wert im Sinne einer starken Abrundung bekommt man beim Typ 1, während derjenige des Typ 2 mehr im unteren Normbereich liegt, die Fasern also eine Elongationstendenz zeigen. Zugleich weisen die Typ 2-Fasern im Gegensatz zum Typ 1 erhebliche Kaliberschwankungen auf, kenntlich am deutlich pathologisch angehobenen Variationskoeffizienten. Weit oberhalb des Normbereiches liegt auch die Abweichungssumme a_{22} bei auffallend normaler Varianz v_{22} .

Die Form des Flächenhistogramms der Typ 2-Fasern spiegelt die begleitende neurogene Muskelatrophie wider: Summe a_{12} und Varianz v_{12} nehmen sehr hohe Werte an bei völlig unauffälligen Werten des normalverteilten Fasertyps 1.

Die graphische Veranschaulichung der morphologischen Aussagen und der histometrischen Ergebnisse zeigt die Abb. 90 in Form der Flächenhäufigkeitsverteilungen.

Das Flächenhistogramm beim Typ 1 ist völlig unauffällig und mit ausgezeichneter Näherung normalverteilt. Dementsprechend wird das zugehörige Histogramm der Abweichungen (Abb. 91) hervorragend durch die Binomialverteilung approximiert. Im Gegensatz dazu weicht die Flächenhäufigkeitsverteilung beim Typ 2 wegen der vielen atrophischen Typ 2-Fasern mit nachfolgender Klassenüberbesetzung sehr stark von der Gaußkurve ab. Im zugehörigen Histogramm der Abweichungen (Abb. 91) sieht man daher viele große, mittlere und kleine Abweichungen und das Histogramm hat keine Ähnlichkeit mehr mit der eingezeichneten Poissonverteilung. Zu erwähnen ist noch, daß im Vergleich der ursprünglichen Flächenhäufigkeitsverteilungen das Histogramm des Typ 2 wegen der Atrophie gegenüber demjenigen des Typ 1 deutlich nach links verschoben ist.

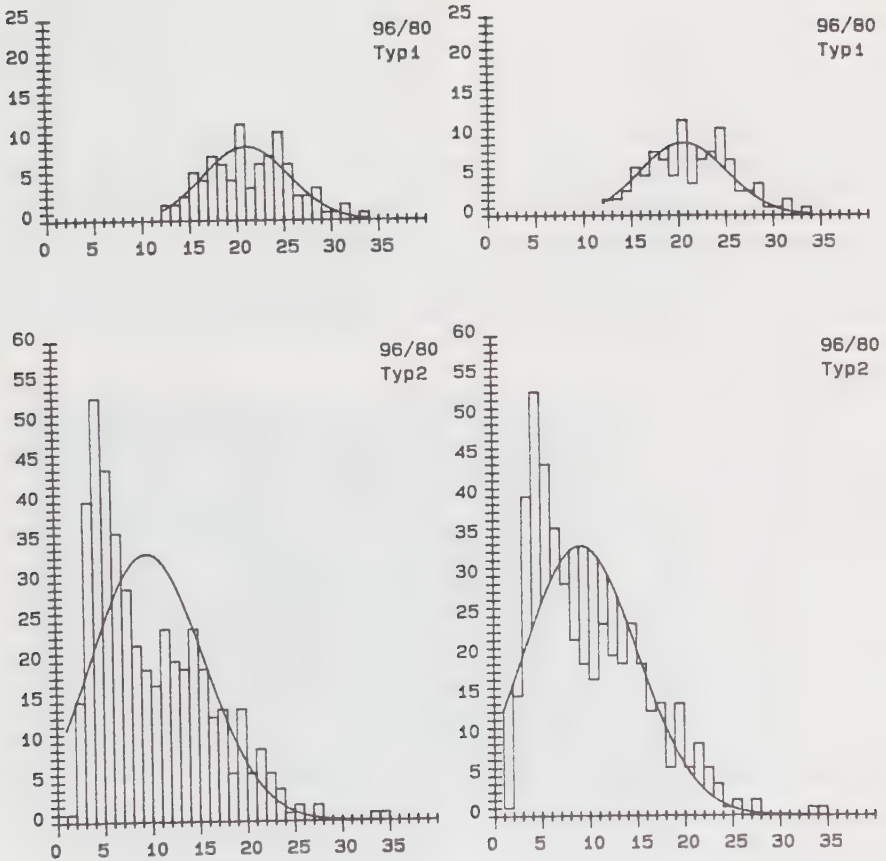


Abb. 90 Flächenhäufigkeitsverteilungen bei einem Muskel mit florider entzündlicher Reaktion im Perimysium (SLE).

Unauffälliger, normalverteilter Fasertyp 1. Deutliche Atrophie mit Klassenüberbesetzung und konsekutiven starken Abweichungen von der Gaußkurve beim Typ 2.

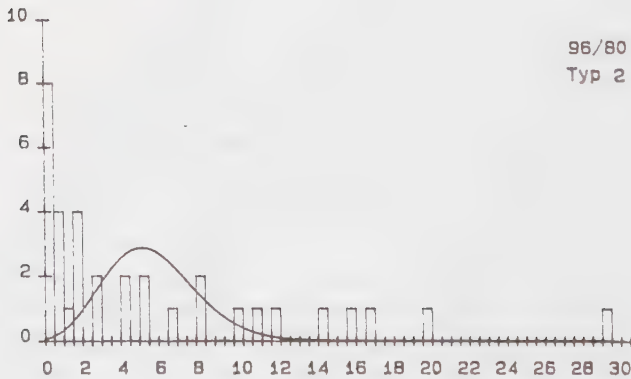
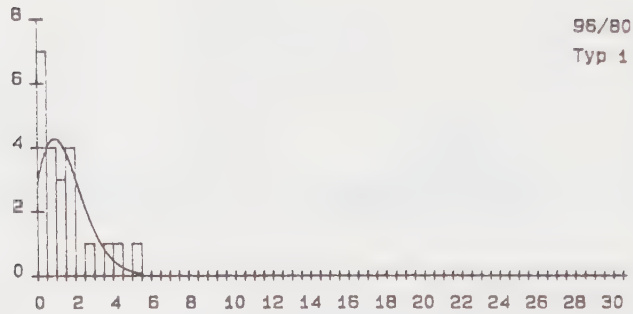


Abb. 91 Histogramme der Abweichungen zu den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 90

Beim Typ 1 ausgezeichnete Approximation durch die Binomialverteilung. Beim Typ 2 wegen der vielen großen, mittleren und kleinen Abweichungen keine Übereinstimmung mit der Poissonverteilung.

4.3.3.2. Schütter lymphohistiozytäre Reaktion bei primär biliärer
Zirrhose (PBZ)

Morphologie:

Die bei der vorliegenden Muskelbiopsie wichtigen, nachweisbaren schütter lymphohistiozytären Infiltrate sind auf der Abb. 92 zu sehen. Sie sind vorwiegend in der Nachbarschaft untergehender Einzelfasern vorhanden, sind aber auch ganz selten diskret um einige kleine Muskelgefäße herum angeordnet. Die Gefäßwände selbst erscheinen durchweg strukturell unauffällig.

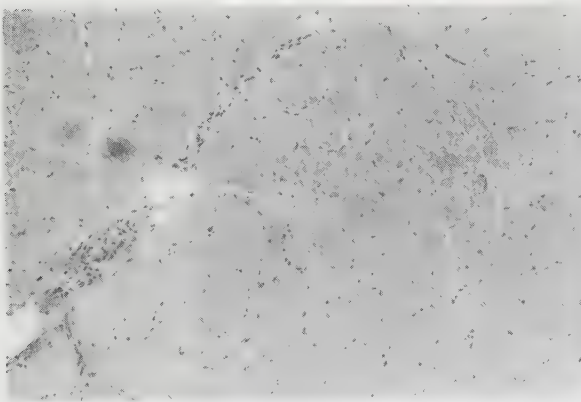


Abb. 92 Schütter lymphohistiozytäre Infiltrate um einige
kleine Muskelgefäße bei PBZ.
Biopsie Nr.165/80 HE x 100

Zusätzlich finden sich, regellos im Parenchym verteilt, Faserdegenerationen, welche von der hyalinen über die granuläre Degeneration bis hin zum selten nachweisbaren Zerfall von Fasern mit sekundärer Phagozytose reichen (s. Abb. 93). Gelegentlich erkennt man sog. basophile Fasern als Hinweis auf eine Regenerationstendenz.

Die additiv vorhandene neurogene Muskelatrophie im Rahmen eines gleichzeitig vorliegenden Diabetes mellitus sieht man am besten im Standard-ATPase-Präparat der Abb. 94.

Die Übersicht zeigt ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit veränderter Fasertopologie. Vor allem beim Typ 2 erkennt man teils singular angeordnete, teils in kleinen Gruppen zusammengereihte, besonders scharf polygonal konfigurierte, meßtechnisch deutlich atrophische Fasern im Sinne einer leichten peripheren neurogenen Muskelatrophie. Im überwiegenden Restparenchym überwiegen die Typ 1-Fasern, die sichtlich abgerundet sind. Insgesamt gesehen ist das Parenchym leicht verschmächtigt und beide Fasertypen lassen deutliche Kalibervariationen erkennen.

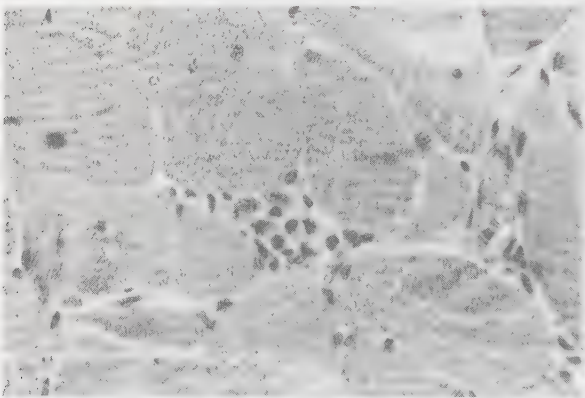
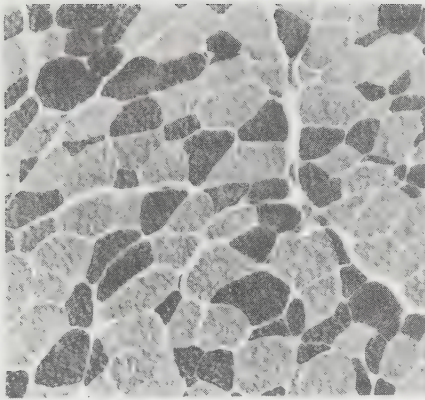


Abb. 93 Regressiv veränderte Faser mit Phagozyteninvasion
Biopsie Nr.165/80 HE x 400

Myometrie:

Die neurogene Muskelatrophie führt in den morphometrischen Ergebnissen (s. Abb. 94) zu einer erhöhten Summe und Varianz der Abweichungen im Flächenhistogramm (s. Abb. 95) der Typ 2-Fasern. Die Abrundungstendenz beim Fasertyp 1 im Sinne einer geringen myopathischen Parenchymalteration kommt in einer pathologischen Abweichungssumme a₁₁ zum Ausdruck.



μ	$\bar{F}$	$\bar{V}$	a_2	v_2	$\bar{a}_1$	v_1
μ	F	V	a_2	v_2	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1	Typ 2	Biopsie Nr.165/80 ATPase x 100			
μ	13,4	9,5				
F	842	767				
V	43,3	53,2				
a_2	8,8	12,5				
v_2	0,2	0,2				
a_1	58,4	89,3				
v_1	2,6	16,1				

Abb. 94 Geringfügige neurogene Muskelatrophie bei PBZ mit gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus

Teils disseminierte, teils in kleinen Gruppen angeordnete neurogene Muskelatrophie vor allem der Typ 2-Fasern. Deutliche Abrundungstendenz der Typ 1-Fasern im Restparenchym.

Obwohl sie noch im Normbereich, allerdings paranormal gelegen ist, muß man sie nach Abschn. 2.2.4. wegen der beim Typ 1 negativen Curtosis ($Curt = -0,3$) als pathologisch erhöht ansehen. Beim myometrisch definierten Ausprägungsgrad fällt auf, daß beide Variationskoeffizienten, vornehmlich jedoch derjenige des Typ 2, als Folge vermehrter Kalibervariationen deutlich erhöht sind.

Der Flächenmittelwert beim Typ 2 liegt unmittelbar an der unteren Normbereichsgrenze am atrophischen Bereich. Der Formfaktor beim Typ 1 ist im Sinne einer verstärkten Abrundung pathologisch angehoben. Alle übrigen Werte, vor allem die sekundären Abweichungen sind völlig unauffällig.

Die graphische Veranschaulichung der Flächenverhältnisse bringt die Abb. 95.

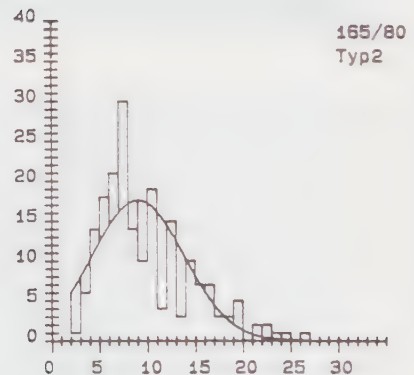
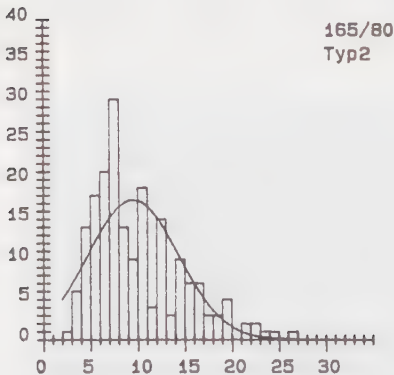
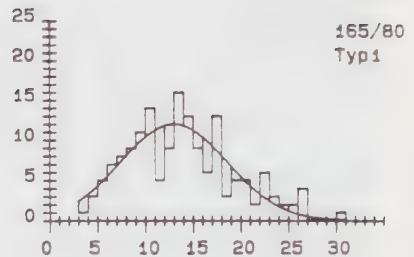
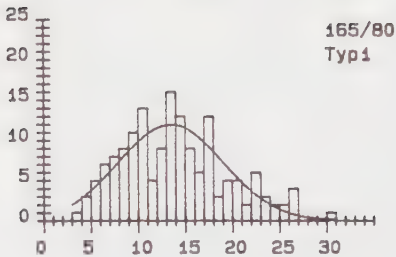


Abb. 95 Flächenhäufigkeitsverteilungen eines Skelettmuskels bei übergeordneter primär biliärer Zirrhose und gleichzeitigem Diabetes mellitus.

Fasertyp 1 ist mit sehr guter Näherung normal, aber breit verteilt, so daß zu viele kleine Abweichungen resultieren. Fasertyp 2 weicht stark von der Normalverteilung ab, da wegen der vielen atrophischen Fasern mit nachfolgender Klassenüberbesetzung große Abweichungen auftreten. Insgesamt sind beide Histogramme, vor allem dasjenige des Typ 2, in den atrophischen Bereich verschoben.

Beide Histogramme sind wegen des Vorkommens atrophischer Fasern weit nach links verschoben, vor allem dasjenige des Typ 2 mit niedrigem Mittelwert. Während beim Typ 1 wegen der Breite des Histogramms nur kleine, aber relativ viele Abweichungen vorkommen, treten beim Typ 2 auch einige große auf, da die unteren Klassen aufgrund der ausgeprägten Atrophie stark überbesetzt sind. Dies führt neben einer erhöhten Abweichungssumme zu einer Erhöhung der Varianz. Die Übereinstimmung mit der Normalverteilung ist in diesem Fall schlecht, während sie beim Typ 1 als sehr gut zu bezeichnen ist.

4.3.3.3. Diskrete rein interstitielle lymphohistiozytäre Infiltration bei Colitis ulcerosa

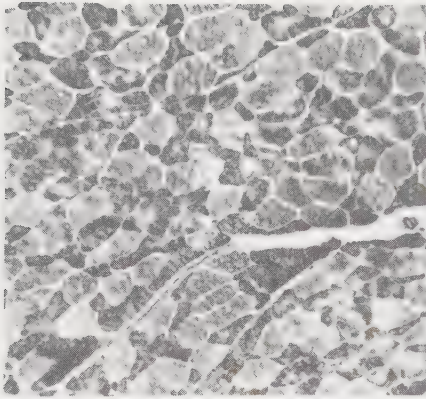
Morphologie:

An wenigen Stellen des Interstitiums sieht man teilweise perivaskulär schütterere lymphohistiozytäre Infiltrate ohne assoziierten Untergang von benachbarten Muskelfasern. Die Gefäßwände selbst sind strukturell unauffällig.

Die zusätzlich vorhandene, höchstwahrscheinlich durch den Befall terminaler Nervenfasern im Rahmen der entzündlichen Veränderungen bedingte neurogene Muskelatrophie zeigt das Standard-ATPase-Präparat der Abb. 96. In der Übersicht erkennt man ein deutlich verschmächtingtes Muskelparenchym mit unauffälligem Schachbrettmuster beider Fasertypen aber von der Norm abweichender Faseranordnung. Diese weicht dahingehend von der Norm ab, daß viele meßtechnisch deutlich atrophische zum Teil besonders scharf polygonal konfigurierte Typ 2-Fasern im Sinne einer neurogenen Muskelatrophie teils singulär im Parenchym verteilt, teils in kleinen Gruppen zusammengeordnet sind. Im nicht denervierten Restparenchym überwiegen die weitgehend unauffälligen Typ 1-Fasern.

Myometrie:

Als Folge der neurogenen Atrophie sind beim Fasertyp 2 Summe und Varianz der Abweichungen stark erhöht (s. Abb. 96). Offensichtlich zeigt der



μ $\bar{\mu}$	F F	V $\bar{V}$	a_2 a_2	v_2 v_2	a_1 $\bar{a}_1$	v_1 $\bar{v}_1$
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.247/80 ATPase x 100	
μ	15,8		7,4			
F	839		724			
V	32,7		12,5			
a_2	14,5		14,5			
v_2	7,5		7,4			
a_1	52,3		113			
v_1	5,8		14,4			

Abb. 96 Neurogene Muskelatrophie bei diskreter interstitieller lymphohistiozytärer Infiltration im Rahmen einer Colitis ulcerosa

Teils singulär im Parenchym verteilte, teils in kleinen Gruppen zusammengeordnete neurogene Muskelatrophie vorwiegend der Typ 2-Fasern. Im nicht denervierten Restparenchym überwiegen die weitgehend unauffälligen Typ 1-Fasern.

Typ 1 auch beim Ausprägungsgrad keinerlei Auffälligkeiten, beim Typ 2 liegt der Flächenmittelwert als Ausdruck der Atrophie deutlich unterhalb des Normbereiches, der Variationskoeffizient ist wegen der vermehrten Kalibervariationen stark erhöht. Beim Typ 1 ist noch ergänzend anzumerken, daß der Formfaktor mit 839 zwar geringfügig oberhalb der oberen Normbereichsgrenze liegt, daß er aber in Analogie zu Absch. 2.2.4. wegen der positiven Curtosis (Curt = 1,0) noch als normal zu rechnen ist.

Zur Veranschaulichung der metrischen Ergebnisse dienen die Flächenhäufigkeitsverteilungen, dargestellt in der Abb. 97. Auch hier bestätigt sich die Unauffälligkeit des Fasertyps 1, der mit guter Näherung als normalverteilt bezeichnet werden kann.

Das Histogramm des Typ 2 ist, verglichen damit, zunächst deutlich nach links in den atrophischen Bereich verschoben und weicht relativ stark von der Gaußkurve ab, weil die unteren Klassen infolge der Faseratrophie überbesetzt sind und zu großen Abweichungen führen.

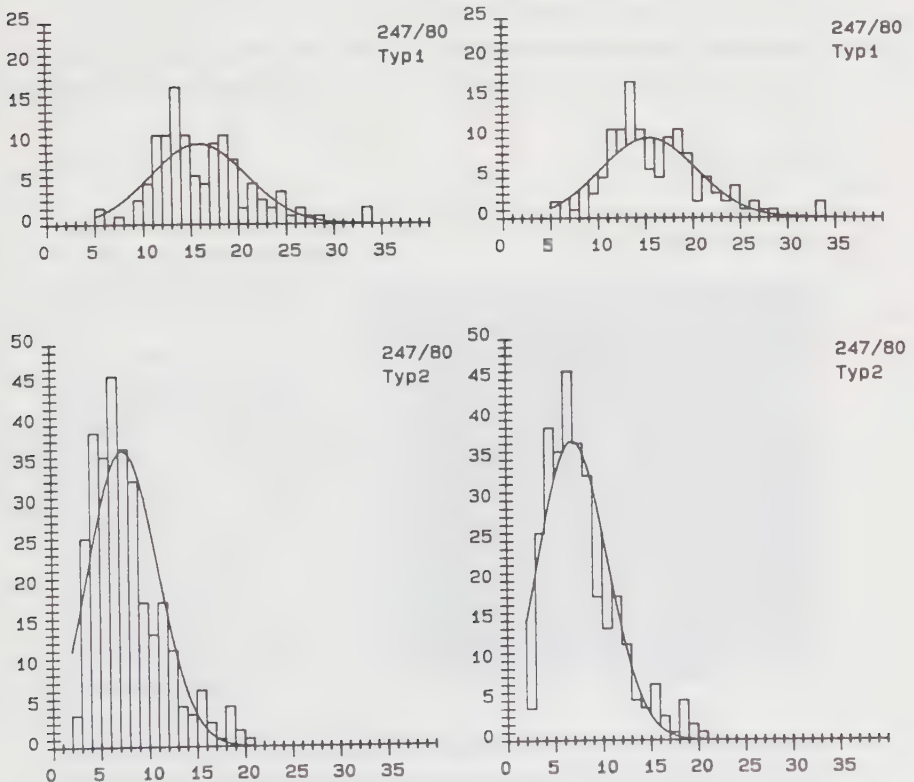


Abb. 97 Flächenhäufigkeitsverteilungen einer peripher neurogenen Muskelatrophie bei diskreter interstitieller lymphohistiozytärer Infiltration.

Unauffälliger, normalverteilter Fasertyp 1. Deutlich nach links in den atrophischen Bereich verschobenes Histogramm des Typ 2 mit vielen atrophischen Fasern, welche die unteren Klassen überbesetzen und auf diese Weise große Abweichungen erzeugen.

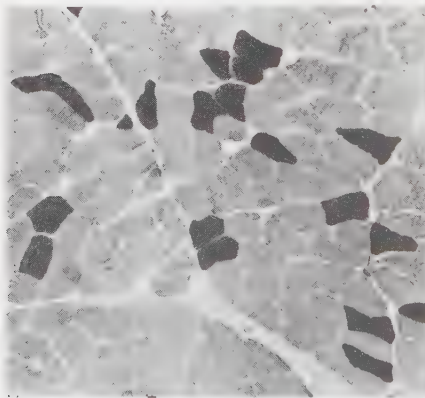
4.3.4. Muskelbiopsien mit gering ausgeprägten neurogenen Veränderungen

die zweitgrößte Gruppe unter den Muskelbiopsien mit unspezifischen bzw. gering ausgeprägten Veränderungen bilden mit 19 Fällen die leicht neurogen veränderten Biopsien. Klinische Diagnose, morphologischer Befund und myometrische Ergebnisse dieser leichten neurogenen Muskelatrophien sind in der Tab. 15 zusammengestellt.

4.3.4.1. Allgemeinverschwächter Muskel mit nicht sehr ausgeprägter, kleingruppierter neurogener Muskelatrophie bei diabetischer Polyneuropathie

Morphologie:

Die wesentlichen Züge der Morphologie gehen aus der Abb. 98 hervor.



μ F V $\bar{a}_2$ v_2					$\bar{a}_1$ $\bar{v}_1$
μ F V a_2 v_2					a_1 v_1
	Typ 1		Typ 2		Biopsie Nr.103/80 ATPase x 100
μ	11,9		11,0		
F	828		750		
V	28,5		35,2		
a_2	24,4		9,5		
v_2	0,4		0,3		
a_1	113,9		29,5		
v_1	25,7		1,2		

Abb. 98 Nicht sehr ausgeprägte, kleingruppierte neurogene Muskelatrophie bei diabetischer Polyneuropathie.

Disseminiert verteilte, atrophische Typ 2-Fasern, deutliches Type-Grouping Phänomen der Typ 1-Fasern.

In der Übersicht erkennt man ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster beider Fasertypen mit relativ ausgeprägter Veränderung der Fasertopologie. Besonders auffällig ist das großflächige type-grouping-Phänomen der Typ 1-Fasern, sowie die dazwischen eingestreuten, eher singulär auftretenden, seltener in kleinen Gruppen zusammengeordneten, teilweise besonders scharf polygonal konfigurierten, atrophischen Typ 2-Fasern. Letztere weisen dadurch auch angedeutet vermehrte Kalibervariationen auf. Der Muskel insgesamt erscheint mäßig allgemeinverschmächtigt, was auch an den Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 99 abgelesen werden kann.

Myometrie:

Die Ergebnisse der Myometrie sind in der Abb. 98 zusammengestellt. Beim Fasertyp 1 sind die Summe und die Varianz der Abweichungen stark erhöht als Folge der neurogenen Atrophie. Die Bestimmung des Ausprägungsgrades ergibt: Bis auf die erhöhte sekundäre Abweichungssumme a_{21} liegen sämtliche Werte im Normbereich. Allerdings befinden sich beide Flächenmittelwerte an der unteren Normgrenze und drücken die allgemeine Verschmächtigung des Muskels aus. Von den Formfaktoren liegt derjenige des Typ 1 knapp am oberen Normwert, ist aber wegen der positiven Kurtosis (Curt = +2,3) nach Abschn. 2.2.4. nicht als pathologisch anzusehen. Beim Typ 2 zeigt ein grenzwertiges Verhalten der Variationskoeffizient, der auf leicht vermehrte Kalibervariationen, bedingt durch die noch zu erwähnende Atrophie, hinweist. Die graphische Veranschaulichung der Flächenverhältnisse bringt Abb. 99: Beide Histogramme sind nach links zum atrophischen Bereich hin verschoben, die Flächenmittelwerte jedoch liegen noch im Normbereich. Die Verteilung des Fasertyps 2 ist völlig unauffällig und weicht kaum von der eingezeichneten Gaußverteilung ab. Auch das Histogramm des Typ 1 hat noch die Form einer Gauß'schen Glockenkurve, es kommen jedoch einige, z.T. sehr große Abweichungen aufgrund von über- bzw. unterbesetzten Klassen vor. Vergleicht man die beiden Histogramme, so sieht man, daß als Folge des type-grouping-Phänomens sehr viel mehr Typ 1-Fasern auftreten, welche zu einem hohen, schmalen Histogramm mit positiver Kurtosis führen. Beim Typ 2 dagegen erhält man ein niedriges, breites Histogramm, die Kurtosis ist entsprechend negativ, der Variationskoeffizient in der Nähe der oberen Normgrenze.

Tab. 15 Klinische Diagnose, Morphologie und Myometrie bei Muskelbiopsien
mit gering ausgeprägten neurogenen Veränderungen

Morphologie / Klinik		Myometrie (Form der Flächen- histogramme und Muskelfasern)		Anzahl
Denerviertes Gewebe	Restparenchym			
<u>Morphologischer Befund:</u> Nicht sehr ausgeprägte, klein- gruppierte, bis disseminiert verteilte, neurogene Muskel- atrophie.				
<u>Zugehörige klinische Diagnosen:</u>				
- V.a. entzündlichen Gefäßprozeß	verschwächtigt	a.  a.  a. 	30 C. +	1
	unauffällig	a.  a.  a. 	30 C. +	1
	verschwächtigt	a.  a.  a. 	30 C. +	1
- Immunkomplexerkrankung unbekannter Ätiologie	unauffällig	a.  a.  a. 	30 C. +	1
- Polyneuropathie bei Diabetes mellitus	mäßig verschwäch- tigt	a.  a.  a. 	30 C. +	1
- Polyneuropathie unklarer Genese	verschwächtigt	a.  a.  a. 	30 C. +	1
- Leukodystrophie	unauffällig	a.  a.  a. 	30 C. +	1

Fortsetzung Tab. 15

- Periphere Polyneuropathie unklarer Genese	dezente Begleit- myopathie	$\frac{a_1}{a_1} \frac{v_1}{v_1}$	F C -	1
"	"	$\frac{\bar{a}_1}{\bar{a}_1} \frac{\bar{v}_1}{\bar{v}_1}$	F C -	1
"	"	$\frac{a_1}{\bar{a}_1} \frac{v_1}{v_1}$	F C +	1
"	"	$\frac{\bar{a}_1}{a_1} \frac{\bar{v}_1}{v_1}$	F C -	1
"	"	$\frac{a_1}{\bar{a}_1} \frac{\bar{v}_1}{v_1}$	F C +	1
- Polyneuropathie bei Kollagenose	dezente Begleit- myopathie	$\frac{a_1}{a_1} \frac{v_1}{v_1}$	F C -	1
- Kugelberg-Welander	leichte myopathi- sche Alteration	$\frac{\bar{a}_1}{\bar{a}_1} \frac{\bar{v}_1}{v_1}$	F C -	1
- chronischer Alkoholabusus	"	$\frac{a_1}{a_1} \frac{\bar{v}_1}{v_1}$	$\bar{F}$ C +	1
- Polyneuropathie bei Diabetes mellitus	leichte Begleit- myopathie	$\frac{a_1}{a_1} \frac{v_1}{v_1}$	$\bar{F}$ C -	1
- V.a. Panarteriitis nodosa bei Z.n. Meningoenzephalitis und Hirninfarkt	leichte <u>fokal</u> myopathische Parenchymaltera- tion	$\frac{\bar{a}_1}{a_1} \frac{v_1}{v_1}$	F C -	1
- Nicht näher spezifizierbare Kollagenose	"	$\frac{a_1}{\bar{a}_1} \frac{v_1}{v_1}$	F C -	1
- V.a. Immunkomplex- vasculitis	"	$\frac{a_1}{\bar{a}_1} \frac{v_1}{\bar{v}_1}$	$\bar{F}$ C +	1

Die graphische Veranschaulichung der Meßergebnisse stellen die Flächenhäufigkeitsverteilungen der Abb. 99 dar.

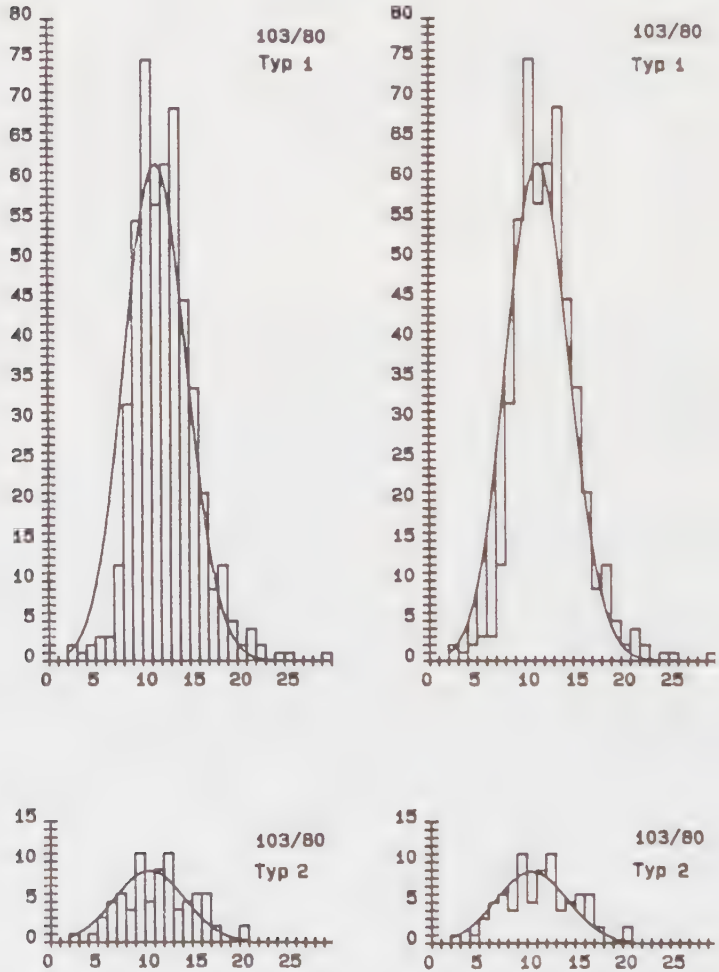
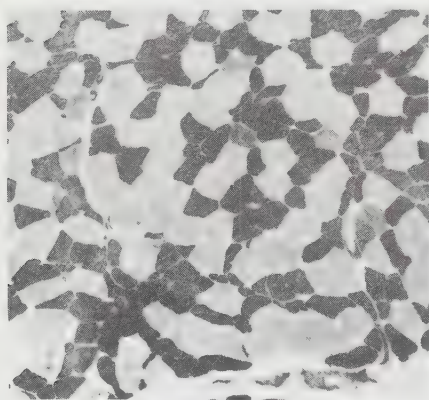


Abb. 99 Flächenhäufigkeitsverteilungen eines allgemeinverschmächtigten Muskels mit disseminiert verteilter neurogener Muskelatrophie (Erläuterungen im Text).

3.4.2. Allgemeinverschwächter Muskel mit neurogener Muskelatrophie und diskreter fokal myopathischer Parenchymalteration bei V.a. Immunkomplexvasculitis

Morphologie:

Das Standard-ATPase-Präparat der Abb. 100 läßt die für den morphologischen Befund entscheidenden Faserveränderungen erkennen.



μ	$\bar{F}$	V	a_2	v_2	a_1	v_1
$\bar{\mu}$	F	$\bar{V}$	a_2	v_2	$\bar{a}_1$	$\bar{v}_1$
	Typ 1	Typ 2	Biopsie Nr. 232/80 ATPase x 100			
μ	13,8	5,9				
F	847	779				
V	28,2	54,9				
a_2	14,0	13,4				
v_2	0,7	0,1				
a_1	50,7	109,9				
v_1	4,1	34,5				

Abb. 100 Allgemeinverschwächter Muskel mit neurogener Muskelatrophie und diskret fokal myopathischer Parenchymalteration im nicht denervierten Restgewebe.

Die Übersicht läßt ein regelrecht differenzierbares Schachbrettmuster mit gegenüber der Norm deutlich veränderter Fasertopologie erkennen. Diese wird hervorgerufen durch die auffällige, deutlich ausgeprägte, überwiegend in kleinen Gruppen angeordnete (small group atrophy) neurogene Muskelatrophie vor allem der Typ 2-Fasern. Letztere erscheinen immer wieder schärfer polygonal konfiguriert und meßtechnisch eindeutig unterhalb der Norm liegend. Im nicht denervierten Restparenchym überwiegen die Typ 1-Fasern, welche leicht bis deutlich sichtbar abgerundet sind. Insgesamt gesehen erscheint der Muskel leicht bis mittelstark atrophisch.

Myometrie:

Die myometrischen Ergebnisse, zusammengestellt in der Abb. 100, spiegeln die morphologischen Gegebenheiten wider. Die deutliche Typ 2-Atrophie mit stark vermehrten Kalibervariationen führt zu einem stark erniedrigten Flächenmittelwert und zu einem kräftig erhöhten Variationskoeffizienten beim Fasertyp 2. Die fokal myopathische Parenchymalteration im nicht denervierten Restgewebe, vorwiegend aus Typ 1-Fasern bestehend, macht sich in einem erhöhten Formfaktor beim Fasertyp 1 bemerkbar. Während die Typ 1-Fasern ein noch als weitgehend normalverteilt zu bezeichnendes Flächenhistogramm bilden, treten beim Fasertyp 2 als Folge der Faseratrophie viele, z.T. große Abweichungen von der Gaußverteilung auf, so daß Summe und Varianz dieser Abweichungen weit oberhalb des Normbereiches liegen.

Die entsprechende graphische Veranschaulichung zeigt die Abb. 101.

Besonders eindrucksvoll ist die Typ 2-Faseratrophie, sichtbar am weit nach links verschobenen Histogramm mit seinen vielen großen Abweichungen von der Normverteilung. Der Flächenmittelwert liegt weit im atrophischen Bereich, die Streuung um diesen kleinen Wert ist vergleichsweise groß.

Das entsprechende Histogramm des Fasertyp 1 kann man gerade noch als normalverteilt ansehen, obgleich auch hier einige, jedoch bei weitem nicht so große Abweichungen auftreten. Die Verteilung ist insgesamt gegenüber einem Normalfall nach links verschoben, der Verteilungsmittelpunkt liegt aber noch im Normbereich.

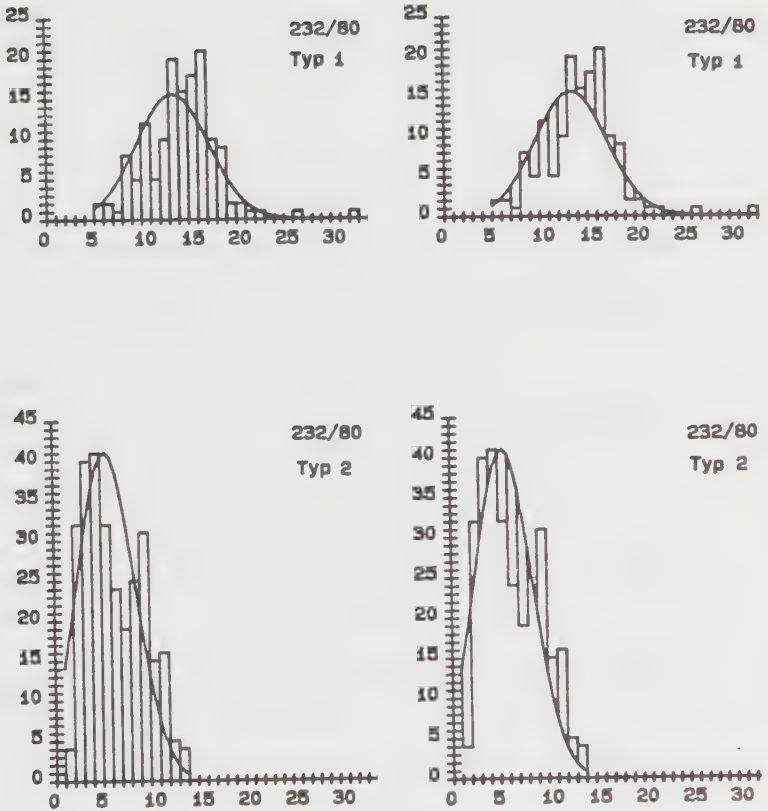


Abb. 101 Flächenhäufigkeitsverteilungen eines allgemeinverschwächigten Muskels mit neurogener Muskelatrophie und diskret fokal myopathischer Parenchymalteration (V.a. Immunkomplexvasculitis)

Deutlich nach links verschobene Histogramme, v.a. beim Typ 2, als Ausdruck einer ausgeprägten Atrophie mit vielen großen Abweichungen von der Gaußkurve.

Weitgehend unauffälliges Histogramm beim Typ 1, welches aber ebenfalls einige Abweichungen von der Normverteilung erkennen läßt.

5. Diskussion

Morphometrische Untersuchungen in der Myopathologie ermöglichen eine quantitative Erfassung von Strukturbefunden und stellen daher eine wertvolle Ergänzung in der Beurteilung von Muskelbiopsien dar. Wesentliche Beiträge liefert die Myometrie bei folgenden morphologischen Befunden:

5.1. Bestätigung des Normalbefundes

Rein morphologisch ist es oft nicht möglich, geringe strukturelle Normabweichungen - z.B. leichte myopatische Veränderungen, kenntlich an einer minimalen Abrundungstendenz der Muskelfasern - gegen einen Normalbefund abzugrenzen. Eine quantitative Erfassung des Normalfalles sowie dieser geringfügigen Strukturbefunde mit Hilfe der Morphometrie - z.B. Messung der Faserabrundung durch Bestimmung des Formfaktors - erleichtert bei derartigen Fällen die Unterscheidung zwischen einer noch normalen und einer bereits pathologisch veränderten Biopsie.

Der Normalbefund wurde bei der vorliegenden Arbeit morphometrisch durch die Zuordnung der folgenden fünf Parameter charakterisiert, welche getrennt für beide Fasertypen zu bestimmen und in der Klammer von Gl.

(2.20) zusammengefaßt sind:
$$\left[\begin{array}{cc} \mu & F & V & a_2 & v_2 \\ \mu & F & V & a_2 & v_2 \end{array} \right]$$

Größe und Form der Faserflächen finden ihren Ausdruck im Mittelwert μ und im Formfaktor F , der Variationskoeffizient V beschreibt die Streuung der Faserflächen, die Parameter a_2 und v_2 schließlich berücksichtigen die Form der Flächenhäufigkeitsverteilungen (s. Abschn. 2.2.2.5.).

Die Normbereiche für diese Parameter wurden an einem Kollektiv von 30 Fällen erstellt, welche sowohl klinisch als auch muskelbiopsisch völlig unauffällig und vom vorliegenden Untersuchungsmaterial unabhängig waren (s. Tab. 3 und Tab. 4).

Bei den morphologisch unauffälligen Biopsien des zu untersuchenden Materials liegen die Werte für die oben angegebenen Parameter bei 33 von 34 Fällen innerhalb der eben definierten Normgrenzen, was bedeutet, daß 97 % aller morphologisch unauffälligen Biopsien auch morphometrisch unauffällig sind.

Das heißt, eine morphologisch als Normalbefund eingestufte Muskelbiopsie wird als solche durch die Morphometrie bestätigt. Das Umgekehrte allerdings ist nicht ganz richtig, denn von allen morphometrisch unauffälligen Biopsien entsprechen nur 80 % auch morphologisch einem Normalbefund. 20 % der Fälle weisen demnach Normabweichungen auf, welche von der Myometrie mit obigen Parametern nicht erfaßt werden. Es handelt sich dabei zum einen um Strukturbesonderheiten wie tubuläre Aggregate oder ragged red fibers, zum anderen um entzündliche Infiltrationen ohne Parenchymbeteiligung. Allen ist gemeinsam, daß das Muskelparenchym selbst nicht in Mitleidenschaft gezogen ist und daher von einer ausschließlich am Parenchym orientierten Morphometrie folgerichtig als unauffällig interpretiert wird. Die nicht das Parenchym betreffenden Normabweichungen sind aber in aller Regel typisch und daher leicht erkennbar, so daß sich eine Morphometrie bei diesen Fällen entweder erübrigt oder zur Bestätigung der Unauffälligkeit des Parenchyms herangezogen werden kann.

5.2. Überlappungen zwischen den drei Hauptgruppen von Muskelerkrankungen

Zwischen den einzelnen muskulären Krankheitsbildern gibt es viele fließende Übergänge. Das gilt für alle neuromuskulären Erkrankungen im strengeren Sinne, welche sich in ihren drei Hauptgruppen, den neurogenen Atrophien, den myogenen Dystrophien und den Polymyositiden im morphologischen Bild überlappen (s. Abb. 102 aus Pongratz (56)).

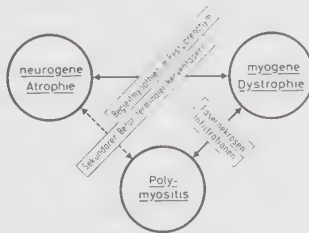


Abb. 102 Überlappungen zwischen den drei Hauptgruppen von Muskelerkrankungen

Diese Überschneidungen treten sowohl bei gering als auch bei stark ausgeprägten Strukturbefunden auf und lassen sich myometrisch nachweisen. Der Einfachheit halber werden zunächst die typisch veränderten Muskelbiopsien betrachtet.

5.2.1. Überlappung stark ausgeprägter Befunde

Die Messung der insgesamt 10 Parameter des Ausdrucks (2.20) und ihre Zuordnung zu den morphologischen Befunden zeigt, daß morphologisch stark ausgeprägte Befunde myometrisch dadurch gekennzeichnet sind, daß vier oder mehr Parameter von (2.20) pathologische Werte annehmen, wobei darunter mindestens ein erhöhter Variationskoeffizient sein muß. Myometrisch ist also eine mit der Morphologie konforme Unterteilung der Biopsien in Normalfälle, gering und stark ausgeprägte Befunde möglich.

Die morphologische Überlappung stark ausgeprägter Befunde läßt sich myometrisch am besten mit Hilfe von Summe a_1 und Varianz v_1 der direkten Abweichungen der Flächenhistogramme von der zugehörigen Normalverteilung zeigen (s. Abschn. 2.2.2.4.). Dabei bedeutet eine erhöhte Abweichungssumme $\bar{a}_1$ bei normaler Varianz v_1 , daß die Form des Histogramms im Sinne einer Myopathie verändert ist, während eine neurogene Atrophie zur Erhöhung beider Parameter ($\bar{a}_1$, $\bar{v}_1$) führt.

5.2.1.1. Ausgeprägte neurogene Muskelatrophien

Die Überlappung ausgeprägter neurogener Muskelatrophien mit den Myopathien geht deutlich aus Tab. 11 hervor, in welcher dem entsprechenden morphologischen Befund die Form der Flächenhistogramme, ausgedrückt durch obige Summe a_1 und Varianz v_1 , gegenübergestellt ist. Die Überschneidung, welche durch die Begleitmyopathie des nicht denervierten Restparenchyms hervorgerufen wird, spiegelt sich in der Konstellation von a_1 und v_1 wider. Zusammen mit den klinischen Diagnosen aus Tab. 11 erhält man folgende, schon bekannte Resultate (s. z.B. Pongratz (56), Schmidt-Achert (65)), welche nunmehr auch im Einzelfall myometrisch bestätigt werden können:

Die nukleär bedingten Atrophien zeigen in Abhängigkeit vom Ausprägungs- oder Kompensationsgrad eine kleingruppierte bis netz- bzw. felderförmig angeordnete Typ 2-betonte Atrophie, welche im Flächenhistogramm des Typ 2 zu einer Überbesetzung der unteren Klassen führt und dadurch eine Erhöhung von Summe und Varianz der Abweichungen von der Normalverteilung hervorruft. Das nicht denervierte Restparenchym mit meist zahlenmäßigem Überwiegen der Typ 1-Fasern weist eine zum Teil starke Begleitmyopathie auf, welche mit vermehrten, aber statistisch zufällig verteilten Kaliberschwankungen der Faserflächen einhergeht und typischerweise breite, flache Flächenverteilungen zur Folge hat.

Dementsprechend ist die Form des Histogramms beim Typ 1 durch eine erhöhte Abweichungssumme a_1 bei normaler Varianz v_1 gekennzeichnet. Faßt man die Formparameter beider Histogramme zusammen, so ergibt sich der Ausdruck $\begin{bmatrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & v_1 \end{bmatrix}$, wobei die erste Zeile den Typ 1 und die zweite den Typ 2 repräsentiert.

Dieser Ausdruck beschreibt quantitativ Normabweichungen der Faserflächenverteilungen und bestätigt die morphologisch festgestellte Begleitmyopathie im überwiegend aus Typ 1-Fasern bestehenden Restparenchym.

Die Histogramme der primär demyelinisierenden Polyneuropathien haben in der Mehrzahl der Fälle die gleiche Form wie diejenigen der nukleär bedingten Atrophien. Das kommt daher, daß auch hier die Atrophie vornehmlich den Typ 2 betrifft und der Fasertyp 1 ebenfalls mit Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie reagiert.

Die axonalen Polyneuropathien gehen mit einer teilweise recht unterschiedlich ausgeprägten Begleitmyopathie einher. Bei einigen Fällen steht sie quantitativ derart im Vordergrund, daß die zugehörigen Flächenhistogramme beider Fasertypen rein myopathisch verändert sind:

$\begin{bmatrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & v_1 \end{bmatrix}$, wie man sie sonst nur bei den typischen Myopathien antrifft.

Andererseits kann die Begleitmyopathie sehr diskreter Natur sein, so daß sie myometrisch auch mit Hilfe des Formfaktors nicht zu erfassen ist und die zugehörigen Histogramme nur neurogen verändert sind: z.B.

$\begin{bmatrix} \bar{a}_1 & v_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{bmatrix}$.

Aus Tab. 11 geht auch hervor, daß in den Fällen, in denen das Restparenchym morphologisch unauffällig ist, die entsprechenden Flächenverteilungen nur im Sinne einer neurogenen Atrophie verändert sind. Insgesamt liefert die Myometrie bei den ausgeprägt neurogenen Muskelatrophien mit der Morphologie konsistente Befunde, insbesondere läßt sich myometrisch in der überwiegenden Zahl der Fälle die Begleitmyopathie nachweisen.

5.2.1.2. Ausgeprägte myogene Dystrophien

Die ausgeprägten myogenen Dystrophien zeigen morphologisch deutlich weniger Überschneidungen als die neurogenen Atrophien (s. Tab. 9). Überlappungen mit den Polymyositiden treten insofern auf, als auch bei den Dystrophien lymphohistiozytäre Infiltrate vorkommen. Diese sind jedoch immer in der unmittelbaren Nachbarschaft von Muskelfaseruntergängen anzutreffen und somit im Zusammenhang mit der Phagozytose zu sehen. Myometrisch sind sie, wie bereits früher erwähnt, nicht erfaßbar.

Obwohl morphologisch Überschneidungen mit den neurogenen Atrophien nur in einem einzigen Fall, einer FSH-Dystrophie, gegeben sind, findet man diese myometrisch öfter (s. Tab. 9). Das hängt damit zusammen, daß bei den degenerativen Myopathien, vornehmlich bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne isoliert disseminierte oder kleinherdige Faserdegenerationen nachzuweisen sind, welche eine ähnliche Flächenverteilung wie disseminierte oder kleingruppierte neurogene Muskelatrophien hervorrufen. Eine Besonderheit stellt noch die Limb-girdle-Dystrophie dar, bei der mehrfache Spaltungen der großen Fasern kleingruppierte Faseratrophien vortäuschen können. Als wichtige Differentialdiagnose zu den neurogenen Atrophien ist auch die FSH-Dystrophie anzusehen. Sie zeichnet sich durch das Vorkommen sehr kleiner, disseminiert über die ganze Biopsie verteilter Fasern, sog. small angular fibers, aus. Das Fehlen kleiner Gruppen von atrophischen Fasern, sowie der rein myopathische Aspekt des Flächenhistogramms kann zur Differenzierung gegenüber den neurogenen Atrophien dienen.

5.2.1.3. Polymyositiden

Die Polymyositiden überschneiden sich einerseits durch den sekundären Befall terminaler Nervenfasern mit konsekutiver Faseratrophie mit den neurogenen Atrophien, andererseits sind die besonders chronischen Formen mit wenig Infiltraten und ausgeprägten Fasernekrosen gegen die myogenen Dystrophien abzugrenzen (s. Tab. 10). In letzterem Fall kann die Myometrie zur Differentialdiagnose beitragen. Während bei den Dystrophien der Flächenmittelwert der Typ 2-Fasern wegen der Faserhypertrophie meist große Werte annimmt, liegt bei den ausgeprägten Polymyositiden in aller Regel eine Typ 2-Faser-Atrophie mit erhöhtem $\bar{a}_1$ und $\bar{v}_1$ sowie niedrigem Flächenmittelwert vor. Die Form der Flächenverteilungen des entsprechenden Falles ist der Tab. 10 zu entnehmen:

$$\begin{bmatrix} \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{bmatrix}$$

. Sie bestätigt den morphologischen Befund der Typ 2-Atrophie und die myopatische Alteration des Fasertyps 1.

Bei derjenigen Polymyositis aus Tab. 10, bei welcher morphologisch noch eine geringfügige neurogene Muskelatrophie nachzuweisen ist, steht myometrisch die Typ 2-Faser-Atrophie ganz im Vordergrund, so daß sie die diskrete neurogene Atrophie überdeckt. Eine Differenzierung ist mit den hier verwendeten morphometrischen Methoden nicht möglich.

5.2.2. Überlappung gering ausgeprägter Befunde

5.2.2.1. Nicht sehr ausgeprägte neurogene Muskelatrophien

Auch bei den nur leicht ausgeprägten neurogenen Muskelatrophien gibt es eine Überschneidung mit den myogenen Dystrophien, welche wie bei den stark neurogen veränderten Biopsien durch die Begleitmyopathie des nicht denervierten Restparenchyms bedingt ist. Im Gegensatz zu den typischen neurogenen Muskelatrophien handelt es sich hier nur um sehr dezente Begleitmyopathien, z.T. nur um fokal myopathische Parenchymalterationen, welche, wie aus Tab. 15 hervorgeht, in der durch a_1 und v_1 beschriebenen Form der Flächenhistogramme nur bei wenigen Fällen zum Ausdruck kommen. Das Gleiche gilt offensichtlich auch für den Formfaktor F, der zwar oft im oberen Normbereich liegt, aber höchst

selten pathologisch erhöht ist. Die Begleitmyopathie läßt sich jedoch myometrisch erfassen, wenn man eine zusätzliche Formeigenschaft der Flächenverteilungen, nämlich ihre Wölbung mit Hilfe der Curtosis C bestimmt. Zusammen mit dem Formfaktor ist diese für den Fasertyp 1 in Tab. 15 angegeben. Auf die entsprechenden Angaben für den Fasertyp 2 wurde verzichtet, da diese völlig unspezifisch sind und somit keinen diagnostischen Beitrag liefern. Daraus ergibt sich als wichtige Folgerung, daß sich ganz diskrete Begleitmyopathien myometrisch immer nur am Fasertyp 1 nachweisen lassen. In der Tab. 15 findet man das bestätigt. Bei unauffälligem, bzw. leicht verschmächtigem Restparenchym mißt man für die Curtosis des Fasertyps 1 nur positive Werte ($C +$), während sich bei den Begleitmyopathien, welche nicht schon durch $\bar{a}_1$ bei normalem v_1 als solche myometrisch gekennzeichnet sind, vornehmlich negative Werte ($C -$) ergeben. Eine negative Curtosis ist, wie bereits früher ausgeführt, typisch für einen myopathischen Prozeß, weil dieser zu einer Verbreiterung und somit zu einer Abflachung der Flächenverteilungen führt.

Bei den nicht sehr ausgeprägten neurogenen Muskelatrophien wird also die Form der Flächenhistogramme in aller Regel durch die neurogene Faseratrophie bestimmt, so daß eine dezente Begleitmyopathie des Restparenchyms morphometrisch nicht ohne weiteres nachgewiesen werden kann. Mißt man jedoch zusätzlich die Curtosis, so findet man in den Fällen, in denen zwar morphologisch eine Begleitmyopathie vorhanden ist, diese jedoch nicht in der Parameterkonstellation $\begin{bmatrix} a_1 & v_1 \\ a_1 & v_1 \end{bmatrix}$ zum Ausdruck kommt,

negative Werte für das Wölbungsmaß beim Fasertyp 1. Aus Tab. 15 geht weiter hervor, daß ein pathologisch erhöhter Formfaktor mit positiver Curtosis bei verschmächtigem Parenchym nicht als Hinweis für eine myopathische Parenchymalteration zu werten ist, sondern eine Folge der Parenchymverschmächtigung darstellt.

5.2.2.2. Geringfügig unspezifisch myopathisch veränderte Muskelbiopsien

Bei den nur diskret myopathisch veränderten Biopsien gibt es rein morphologisch kaum Überschneidungen mit den anderen Gruppen muskulärer Erkrankungen.

Das Hauptproblem besteht vielmehr darin, eine diskrete myopathische Parenchymalteration lichtmikroskopisch gegen einen Normalbefund abzugrenzen. Die Entscheidung zwischen noch normal und bereits myopathisch verändert kann mit Hilfe der Myometrie eindeutig getroffen werden. Myometrisch gibt es drei Möglichkeiten, eine gering ausgeprägte Myopathie zu erkennen: Entweder ist die Form der Flächenhistogramme im Sinne einer Myopathie verändert, so daß nur die Abweichungssumme a_1 eines oder beider Fasertypen erhöht ist, oder beim Fasertyp 1 liegt ein pathologisch erhöhter Formfaktor bzw. eine negative Curtosis vor. Aus Tab. 13 ist ersichtlich, daß damit eine morphologisch festgestellte Myopathie myometrisch nachgewiesen werden kann. Wie schon bei den Begleitmyopathien der leichten neurogenen Muskelatrophien erkennt man eine geringfügige Myopathie vor allem am Verhalten des Fasertyps 1. Man sieht auch, daß im Gegensatz zu den nur diskret myopathisch veränderten Biopsien, bei allen gering ausgeprägten degenerativen Myopathien typisch "myopathische Histogramme" vorliegen. Eine ganz diskrete myopathische Parenchymalteration läßt sich demnach nur an einer negativen Curtosis ablesen. Tab. 13 zeigt auch, daß eine Unterscheidung der einzelnen myogenen Dystrophien in aller Regel weder morphologisch noch morphometrisch möglich ist und myopathische Parenchymalterationen bei den verschiedenen übergeordneten Erkrankungen vorkommen können.

5.2.2.3. Unspezifisch entzündlich veränderte Muskelbiopsien

Bei dieser Gruppe von Biopsien treten sowohl morphologisch als auch morphometrisch deutliche Überschneidungen zwischen den drei Hauptgruppen neuromuskulärer Erkrankungen auf (s. Tab. 14). Im Rahmen der Mitaffektion der peripheren Nerven läßt sich bei den meisten Fällen eine leichte neurogene Muskelatrophie nachweisen, welche typischerweise mit einer Erhöhung von Summe und Varianz der Abweichungen einhergeht, aber das zugrundeliegende Gewebsmuster des Muskels oft überlagert. Nach Pongratz et al (59) lassen sich die rein interstitiellen Myositiden in zwei Hauptgruppen einteilen, nämlich in solche mit allgemeiner Muskelatrophie sowie in solche mit unspezifischer Myopathie.

Die zweite Gruppe ist dabei Krankheitsbildern aus dem Formenkreis der Kollagenosen zuzuordnen, die erste dagegen Erkrankungen, welche keine Tendenz haben, in eine Polymyositis überzugehen. Während bei den typisch ausgeprägten Fällen die Inaktivitätsatrophie bzw. die unspezifische Myopathie relativ problemlos sowohl morphologisch als auch myometrisch nachgewiesen werden kann, ist dies bei nur leichter Ausprägung und gleichzeitiger neurogener Überlagerung nicht so ohne weiteres möglich. Das Problem besteht wiederum darin, eine diskrete myopathische Parenchymalteration morphometrisch nachzuweisen. Aufgrund der vorangegangenen Ergebnisse kann man dies, sofern die Flächenhistogramme beider Fasertypen nicht sowieso schon im Sinne einer Myopathie formverändert sind, am besten durch Bestimmung der Curtosis beim Fasertyp 1. In Tab. 14 sind die entsprechenden Resultate den klinischen Diagnosen gegenübergestellt. Denjenigen Fällen, die entweder schon morphologisch mit einer leichten myopathischen Parenchymalteration einhergehen oder myometrisch einen erhöhten Formfaktor bzw. eine negative Curtosis aufweisen, liegt klinisch eine übergeordnete immunologische Erkrankung, meist aus dem Formenkreis der Kollagenosen zugrunde. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Pongratz (59) für Gruppen interstitieller Myositiden, wonach eine zusätzliche geringe Strukturmyopathie bei einer diskreten Infiltration des Gefäßbindegewebsapparates des Muskels darauf hindeutet, daß vaskuläre Prozesse vorhanden sind, welche auf dem Wege einer Ischämie das Parenchym in Mitleidenschaft ziehen. Es handelt sich um Frühstadien später klar zu diagnostizierender Polymyositiden bzw. Dermatomyositiden, als auch um Fälle von Systemischem Lupus Erythematodes. Interessanterweise kommt der Typ 1-Faser die größere differentialdiagnostische Wertigkeit zu, weil die Typ 2-Fasern wegen der Mitaffektion der peripheren Nerven meist von einer unspezifischen neurogenen Muskelatrophie überlagert sind. Bei der anderen Gruppe interstitieller Myositiden, welche mit einer allgemeinen Parenchymverschmächtigung einhergehen und im späteren Verlauf keinen Übergang in eine Polymyositis zeigen, findet man myometrisch beim Fasertyp 1 eine positive Curtosis. Dies ist Ausdruck der durch die gleichmäßige Atrophie bedingten Angleichung der Faserflächen mit stärkerer Gruppierung der Flächen um den Mittelwert, was bekanntlich die Curtosis erhöht.

Diese Betrachtungen über die besondere differentialdiagnostische Wertigkeit der Typ 1 Faser für die Unterscheidung zwischen allgemeiner Atrophie einerseits und diskreter myopathischer Parenchymalteration andererseits sind wegen der geringen Anzahl der Fälle im vorliegenden Material als vorläufig anzusehen und bedürfen einer Untermauerung durch weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv.

5.3. Beitrag zur Diagnose von einigen wenigen Muskelerkrankungen mit diagnostisch richtungsweisenden Abweichungen von der Norm

Einige wenige Muskelerkrankungen zeichnen sich hinsichtlich der Faserflächenveränderungen durch ein derart differentes Verhalten beider Fasertypen aus, daß die morphometrische Quantifizierung dieser Veränderungen als diagnostisch richtungsweisend angesehen werden kann. Die wenigen Fälle im vorliegenden Untersuchungsmaterial sind in der Tab. 16 zusammengestellt.

Tab. 16 Muskelbiopsien mit diagnostisch richtungsweisenden morphometrischen Normabweichungen

Morphologie Befund / Diagnose	Myometrie (Form der Flächen- histogramme)
Immatur erscheinender Muskel mit Typ 1-Faser-Hypotrophie, aktivierten und zentralständigen Kernen sowie myotubulus ähnlichen Strukturen: - kongenitale zentronukleäre Myopathie - kongenitale zentronukleäre Myopathie mit Typ 1-Faser-Hypotrophie	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \\ \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \end{matrix}$
Kernreiche Myopathie mit nachweisbaren sarkoplasmatischen Massen und enzymhistochemisch fokaler Typ 1-Faser-Atrophie: - Dystrophia myotonica Deutliche kernreiche Myopathie mit gehäuft nachweisbaren Ringbinden und fokaler Typ 1-Faser-Atrophie ohne signifikante sarkoplasm. Massen: - Dystrophia myotonica	$\begin{matrix} \bar{a}_1 & \bar{v}_1 \\ a_1 & v_1 \end{matrix}$

Bei der kongenitalen zentronukleären Myopathie findet man profus gelegene zentralständige Kerne sehr oft in Assoziation mit einer Typ 1-Faser-Atrophie. Die Ätiologie der Krankheit ist nachwievor ungeklärt, die Nomenklatur allerdings impliziert, daß es sich wahrscheinlich weniger um eine Faseratrophie als vielmehr um eine embryonale Ausreifungsstörung der Muskulatur handelt. Die wesentlichen bioptisch-histologischen Veränderungen sind in Abschn. 4.2.2. dargestellt. Schon in der Übersicht erscheint als auffälligster Befund das Vorkommen zweier Faserpopulationen, wovon die eine deutlich kleinere Faserflächen aufweist. Enzymhistochemisch lassen sich diese den Typ 1-Fasern zuordnen. Anschaulich eindrucksvoll spiegeln die Flächenhistogramme (s. Abb. 46) die Größenverhältnisse wider. Die schmale hohe Verteilung der hypotrophen Typ 1-Fasern führt zu einer erhöhten Varianz der Abweichungen von der Normalverteilung und in einem Fall auch wegen der starken Klassenüberbesetzung auch zu einer erhöhten Abweichungssumme. Die Typ 2-Fasern dagegen sind zum Teil groß und eher breit verteilt. Findet man bei einem Säugling oder Kleinkind eine derartig typische Konstellation der Flächenhistogramme beider Fasertypen vor, so steht aufgrund der Morphometrie die Diagnose beinahe schon fest. Man muß jedoch berücksichtigen, daß ähnliche myometrische Verhältnisse mit Typ 1-Faser-Atrophie auch bei einer kongenitalen Fasertypdisproportion vorkommen können.

Eine selektive Typ 1-Faser-Atrophie läßt sich enzymhistochemisch und vor allem morphometrisch auch bei der Dystrophia myotonica nachweisen. Von diagnostischer Bedeutung ist die Morphometrie in erster Linie dann, wenn die Typ 1-Faser-Atrophie, wie bei den vorliegenden Fällen, morphologisch nur fokal, d.h. nur andeutungsweise erkennbar ist. Myometrisch mißt man beim Fasertyp 1 als Ausdruck der Atrophie eine erhöhte Summe und Varianz der Abweichungen in einen Fall, im anderen nur eine erhöhte Abweichungssumme. Letztere deutet bei normaler Varianz darauf hin, daß der Fasertyp 1 im Sinne einer Myopathie verändert ist, die Atrophie jedoch kaum ausgeprägt ist. Bei den typisch veränderten myogenen Dystrophien weist jedoch bei sonst normalen Verhältnissen eine morphometrisch feststellbare myopathische Alteration nur des Fasertyps 1 schon auf eine myotone Dystrophie hin.

Insgesamt gesehen ist in der Myopathologie eine selektive Typ 1-Faser-Atrophie eher ungewöhnlich und kommt nur bei wenigen Muskelerkrankungen vor. Neben den schon erwähnten findet man sie typischerweise noch bei der Nemaline-Myopathie und bei der Rheumatoiden Arthritis.

Eine selektive Typ 2-Faser-Atrophie andererseits ist sehr häufig und unspezifisch, so daß die Morphometrie hier zwangsläufig keinen so hohen Stellenwert wie bei der Typ 1-Atrophie einnimmt.

Zusammenfassung

Um Aussagen über die Wertigkeit morphometrischer Untersuchungen in der Myopathologie zu gewinnen, wurde das Biopsiematerial eines Jahres analysiert, welches 255 Muskelbiopsien umfaßte. Einbezogen in die Analyse wurden zusätzlich 30 Normalfälle, die als Normalkollektiv zur Festlegung von Normbereichen dienten, und von dem vorliegenden Untersuchungsgut völlig unabhängig waren, weil sie aus früheren Jahrgängen stammten.

Die quantitative Auswertung aller Biopsien erfolgte mit einem halbautomatischen manuellen Bildanalyzesystem, wobei von dem am wenigsten vertretenen Fasertyp in einer Biopsie mindestens 100 Fasern in zusammenhängenden Parenchymverbänden vermessen werden mußten. Bestimmt wurde Größe und Form der Fasern mit Hilfe von Flächen- und Umfangsmessung. Ein an das Analysesystem angeschlossener Rechner ermittelte den Mittelwert und die Standardabweichung für diese Parameter und erstellte die Flächenhäufigkeitsverteilungen für beide Fasertypen. Die Auswertung dieser Flächenhistogramme erfolgte mit einer eigens dafür entwickelten Formanalyse auf einem separaten Tischrechner, wofür spezielle Programme geschrieben wurden.

Die quantitative Erfassung von Form und Größe der Muskelfasern stellte die Grundlage für die morphometrische Charakterisierung der Einzelbiopsie dar, weil beide Größen für die Beurteilung einer Biopsie eine sehr wichtige Rolle spielen und zudem meßtechnisch relativ einfach zugänglich sind. Jeder Einzelbiopsie wurden fünf verschiedene Parameter zugeordnet, welche getrennt für beide Fasertypen zu bestimmen waren, so daß jede Biopsie morphometrisch letztlich durch insgesamt 10 Parameter gekennzeichnet war. Größe, Form und Streuung der Faserflächen waren im Flächenmittelwert, im Formfaktor und im Variationskoeffizienten enthalten, zwei zusätzliche Parameter berücksichtigen die Form der Flächenhäufigkeitsverteilungen. Zunächst wurden die Normbereiche dieser Größen an einem vom Untersuchungsmaterial unabhängigen Normalkollektiv aus 30 Fällen erstellt. Daran schloß sich die Messung der Parameter für das eigentliche Biopsiematerial an.

Stellt man die so ermittelten Parameterkonstellationen den entsprechenden morphologischen Befunden gegenüber, so stellt man fest, daß bei 97 % aller morphologisch unauffälligen Biopsien alle Parameter innerhalb des metrischen Normbereichs liegen. Das bedeutet eine Bestätigung des morphologischen Normalfalles durch die Morphometrie.

Die Gegenüberstellung zeigt weiter, daß bei morphologisch stark ausgeprägten Befunden mindestens vier Parameter pathologische Werte annehmen, wobei darunter wenigstens ein erhöhter Variationskoeffizient sein muß. Bei den morphologisch weniger stark und unspezifisch veränderten Biopsien findet man demnach meist nur bis zu drei von der Norm abweichende Werte oder höchstens vier bei dann allerdings normalen Variationskoeffizienten.

Diese Ergebnisse belegen, daß die morphometrische Charakterisierung der Einzelbiopsie durch obige 10 Parameter eine mit der Morphologie weitgehend konforme Unterteilung der Biopsien in Normalfälle, gering und stark ausgeprägte Befunde ermöglicht.

Sowohl die gering als auch die stark veränderten Biopsien zeigen morphologisch Überlappungen zwischen den drei Hauptgruppen von neuromuskulären Erkrankungen, nämlich den neurogenen Atrophien, den myogenen Dystrophien und den Polymyositiden. Um diese Überschneidungen auch myometrisch im Einzelfall nachweisen zu können, wurde eine speziell für die Flächenhistogramme von Muskelfasern geeignete Formanalyse entwickelt. Diese beruht auf der Messung von Summe und Varianz der Abweichungen des Flächenhistogramms von der zugeordneten Normalverteilung. Letztere ist dadurch eindeutig definiert, daß sie hinsichtlich Mittelwert, Standardabweichung und Integral mit der Flächenhäufigkeitsverteilung übereinstimmt. Da Summe und Varianz der Abweichungen für beide Fasertypen zu bestimmen sind, ergeben sich für eine Biopsie vier zusätzliche charakteristische Zahlen. Bei einer myopatischen Parenchymalteration mit verbreiterten und abgeflachten Flächenhistogrammen findet man typischerweise erhöhte Abweichungssummen mit normalen und eher niedrigen Streuungen. Bei einer ausgeprägten neurogenen Muskelatrophie kommen als Folge der Faseratrophie große und kleine Abweichungen vor, so daß sowohl die Summe als auch die Varianz der Abweichungen erhöht ist. Aufgrund dieser typischen Konstellationen lassen sich anhand der Form der Flächenhistogramme bei den stark ausgeprägten und bei einigen nur gering veränderten Muskelbiopsien die morphologischen Überlappungen auch myometrisch zeigen. Diese bereiten

gelegentlich morphologisch differentialdiagnostische Probleme, wenn es z. B. darum geht, eine stark nekrotisierende myogene Dystrophie von einer chronischen Polymyositis mit wenigen Entzündungszeichen zu unterscheiden. Hier kann die Myometrie auch im Einzelfall weiterhelfen, denn es bestätigen sich die schon aus dem Gruppenvergleich bekannten Ergebnisse, daß bei den myogenen Dystrophien eine Typ 2-Faser-Hypertrophie vorliegt, während bei den Polymyositiden überwiegend Typ 2-Faser atrophieren und daher die Form des entsprechenden Flächenhistogramms typischerweise eine erhöhte Summe und Varianz der Abweichungen aufweist.

Bei vielen Fällen der nur gering und unspezifisch veränderten Muskelbiopsien kann man eine leichte myopathische Parenchymalteration weder durch eine erhöhte Abweichungssumme noch durch Messung des Formfaktors nachweisen.

Es hat sich als wichtiges Ergebnis herausgestellt, daß derartig geringe myopathische Parenchymalterationen, wie sie z.B. bei einer beginnenden FSH-Muskeldystrophie vorkommen können und lichtmikroskopisch oft schwer gegenüber einem Normalbefund abzugrenzen sind, myometrisch durch Bestimmung der Curtosis beim Fasertyp 1 erfassbar sind. In fast allen Fällen mißt man dabei einen negativen Wert als Hinweis für eine beginnende Abflachung der Verteilung.

Nicht nur bei beginnenden myogenen Dystrophien, auch bei den interstitiellen Myositiden stellt der Nachweis einer quantitativ oft nur geringfügigen myopathischen Parenchymveränderung eine wichtige diagnostische Hilfe dar. In letzterem Falle ist dies zusätzlich von prognostischer Bedeutung, da interstitielle Myositiden mit begleitender unspezifischer Myopathie in aller Regel den Kollagenosen zuzurechnen sind, während solche mit begleitender Muskelatrophie prognostisch wesentlich günstiger zu beurteilen sind.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, daß sich die myopathische Begleitreaktion im Parenchym oft nur am Verhalten der Typ 1-Fasern erkennen läßt, da der Fasertyp 2 meistens von einer neurogenen Muskelatrophie im Rahmen des sekundären Befalls terminaler Nervenfasern überlagert ist. Dem Fasertyp 1 kommt also in derartigen Fällen die größere differentialdiagnostische Wertigkeit zu.

Von diagnostisch richtungsweisender Bedeutung ist der metrische Nachweis des Verhaltens der Typ 1-Fasern auch bei den Fällen einer Dystrophia myotonica, die morphologisch längst nicht das Vollbild der Erkrankung bieten und oft nur angedeutet eine fokale Typ 1-Faseratrophie erkennen lassen. In derartigen Fällen mißt man für die Form des Flächenhistogramms beim Fasertyp 1 sowohl eine erhöhte Summe als auch eine erhöhte Varianz der Abweichungen, was die morphologisch vermutete Atrophie von Typ 1-Fasern myometrisch untermauert.

Im Gegensatz zur myopathischen Parenchymalteration, die sich auch in minimaler Ausprägung myometrisch oft noch nachweisen läßt, ist dies bei ganz leichten neurogenen Atrophien nicht der Fall. Das liegt zum Teil an der zu geringen Zahl an atrophischen Fasern, welche zu keiner wesentlichen Formänderung des Histogramms führen, zum Teil daran, daß mit den vorliegenden Methoden eine Fasergruppierung, d.h. eine Abweichung von der räumlichen Anordnung der Fasern nach Art eines Schachbrettmusters, nicht erfaßt wird.

Weiterführenden Arbeiten muß es vorbehalten bleiben, auch in dieser Richtung morphometrische Fortschritte zu erzielen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Myometrie bei den typisch und stark ausgeprägten Fällen nur eine Bestätigung der morphologisch ohnehin schon erkennbaren Parenchymveränderungen bringt, aber keinen zusätzlichen wesentlichen diagnostischen Beitrag liefert. Am wertvollsten erweist sie sich bei den unspezifisch und nur gering veränderten Biopsien, wobei der Erfassung minimaler myopatischer Parenchymalterationen, z.B. bei Anfangsstadien von Muskeldystrophien oder als Begleitreaktion im Rahmen von interstitiellen Myositiden, besondere Bedeutung zukommt. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu untermauern.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Adams, R. C., C. Coërs
and Walton, I. N. : Report of a sub - committee on the quan -
titation of muscle biopsy findings.
J. neurol. Sci. 6: 179 - 188 (1968)
2. Aherne, W. : A method of determining the cross sectio -
nal area of muscle fibers.
J. neurol. Sc. 7: 519 - 528 (1968)
3. Bell, C. D. and
Conen, P. E. : Change in fiber size in Duchenne muscular
dystrophy.
Neurology 17: 902 - 913 (1967)
4. Bowden, D. H. and
Goyer, R. A. : The size of muscle fibers in infants and
children.
Arch. pathol. 69: 188 - 189 (1960)
5. Brooke, M. H. and
Engel, W. K. : The histographic analysis of human muscle
biopsies with regard to fiber types.
1. Adult male and female.
Neurology (Minneap.) 19: 221 - 233 (1969)

6. Brooke, M. H. and Engel, W. K. : The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types, 2. Diseases of the upper and lower motor neuron.
Neurology (Minneap.) 19: 378 - 393 (1969)
7. Brooke, M. H. and Engel, W. K. : The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types, 3. Myotonias, myasthenia gravis, and hypokalemic periodic paralysis.
Neurology (Minneap.) 19: 469 - 477 (1969)
8. Brooke, M. H. and Engel, W. K. : The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types, 4. Children's biopsies.
Neurology (Minneap.) 19: 591 - 605 (1969)
9. Bruckmann, G. : Einige Bemerkungen zur statistischen Messung der Konzentration.
Metrika 14: 183 - 213 (1969)
10. Bruck, H. - I. : Quantitative Bildanalyse heute
Labor Praxis 3: 18 - 22 (1978)
11. Buchthal, F. and Olsen, P. Z. : Electromyography and muscle biopsies in infantile spinal muscular atrophy.
Brain 93: 15 - 30 (1970)

12. Bundschu, H. D. and Gräser, W. : A new method for analysis of muscle.
In: Studies on neuromuscular diseases.
Proc. Internat. Symp. Gießen: 15 - 19 (1973)
ed. by Kunze and I. E. Desmedt. Karger,
Basel (1973)
13. Cecil, R. : Textbook of Medicine, Part XXVI,
W. B. Saunders Company.
Philadelphia, London, Toronto (1979)
14. Coërs, C. : Les variations structurelles normales et
pathologiques de la jonction neuro - musculaire.
Acta neurol. belg. 55: 741 (1955)
15. Coërs, C. and Hildebrand, I. : Latent neuropathy in diabetes and alcoholisms.
Neurology 15: 19 - 38 (1965)
16. Cornelisse, C. I., Bots, G. Th. A. M., Wintzen, A. R., Ploem, I. S. and van den Broek, K. : Real - time morphometric analysis of Type 1 and type 2 fibers in cryostat sections of human muscle biopsies.
Path. Res. Pract. 166: 218 - 238 (1980)
17. Cowann, W. M., and Wann, D. F. : A computer system for the measurement of cell and nuclear sizes.
J. Microscop. 99: 331 - 348 (1974)

18. Dubowitz, V. and
Brooke, M. H. : Muscle biopsy: A Modern Approach
W. B. Saunders Company Ltd.
London, Philadelphia, Toronto (1973)

19. Dubowitz, V. and
A. G. E. Pearse : A comparative histochemical study of
oxidative enzyme and phosphorylase activity
skeletal muscle.
Histochemie 2: 105 - 117 (1960)

20. Edström, L. and
Nyström, B. : Histochemical Types and Sizes of Fibres
in normal Human Muscles.
Acta Neurol. Scand. 45: 257 - 269 (1969)

21. Emery, A. E. H. : Muscle histology in carriers of Duchenne
muscular dystrophy.
J. Med. Genet. 2: 1- 7 (1965)

22. Engel, W. K. : The essentiality of histo - and cytochemical
studies of skeletal muscle in the investigation
of neuromuscular diseases.
Neurology (Minneap.) 12: 778 - 794 (1962)

23. Engel, W. K.
Cunningham, G. C. : Rapid examination of muscle tissue. An im -
proved trichrome method for fresh - frozen
biopsy sections.
Neurology (Minneap.) 13: 919 - 923 (1963)

24. Engel, W. K. : Histochemistry of neuromuscular disease; significance of muscle fibre types.
In: Proceedings of the 8 th International Congress of Neurology.
Vienna, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Vienna, pp. 67 - 74 (1965)
25. Erbslöh, F. and Dietel, W. : Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sog. Kollagenosen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65: 371 (1959)
26. Erbslöh, F. Reh, H. E. and Ziegler, W. I. : Kontrolaterale Hypotrophie der Skelettmuskulatur bei infantiler hemispastischer Cerebralparese.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 213: 282 - 300 (1970)
27. Erbslöh, F., Ziegler, W. I. : Morphometry : Importance and reliability with relation to clinical aspects of neuromuscular diseases.
In: Studies on Neuromuscular Diseases, ed. K. Kunze, J. E. Desmedt, Karger, Basel (1975)
28. Feinstein, B., Lindegaard, B., Nyman, E. : Morphologic studies of motor units in normal human muscles.
Acta anat. (Basel) 23: 127 - 142 (1955)

29. Feller, W. : An Introduction to Probability Theory and
Its Applications. Vol 1, 3rd ed., Vol 2,
2nd ed. , Wiley New York (1968) und (1971)
30. Fenickel, G. M. : The B - filter of human fetal skeletal muscle.
A study of fibre diameter size.
Neurology (Minneap.) 13: 219 - 226 (1963)
31. Ferschl, F. : Deskriptive Statistik, 2. verb. Aufl.,
Physica - Verlag, Würzburg - Wien (1980)
32. Fisher, R. A. : Statistical Methods for Research Workers.
Oliver and Boyd, Edinburgh, London (1948)
33. Greenfield, I. G.,
G. M. Shy, E. C. Alvord,
L. Berg : An Atlas of Muscle Pathology in Neuromuscular
Diseases.
Livingstone, Edinburgh, London (1957)
34. Halban, I. : Die Dicke der quergestreiften Muskelfasern
und ihre Bedeutung.
Anat. Hefte 3: 267 - 307 (1894)
35. Heinrich, K. : Leitz A. S. M. Einführung in das halb -
automatische Bildanalysen - System.
Hsgb. : Ernst Leitz Wetzlar GmbH (1978)

36. Hotehkiss, R. D. A. : A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations.
Arch. Biochem. 16: 131 - 141 (1948)
37. Jarvis, C. L. : Quantitative analysis of a class of muscle tissue images by an image processing system.
In: Basic research in myology, Proc. Second Internat. Congress on muscle diseases, Perth Australia 1971, Part 1: 12 - 18, ed. by B. A. Kakulas, Excerpta Medica Amsterdam/
American Elsevier Company, Inc. New York (1973)
38. Jennekens, F. G.,
Tomlinson, B. E. and
Walton, I. N. : Data on the distribution of fibre types in five human limb muscles.
An autopsy study.
J.neurol. Sci. 14: 245 - 257 (1971)
39. Jerusalem, F. : Muskelerkrankungen.
Klinik - Therapie - Pathologie.
Thieme, Stuttgart (1979)
40. Johnson, M. A.,
Sideri, G., Weightman, D.
and Appleton, D. : A comparison of fibre size, fibre type constitution and spatial fibre type distribution in normal human muscle and in muscle from cases of spinal muscular atrophy and from other neuro - muscular disorders.
J. neurol. Sc. 20: 345 - 361 (1973)

41. Johnson, M. A.,
Polgar, J.
Weightman, D. and
Appleton, D. : Data on the distribution of fibre types
in thirty-six human muscles.
An autopsy study.
J. neurol. Sc. 18: 111 - 129 (1973)
42. Kendall, M. G. and
Stuart, A. : The Advanced Theory of Statistics
Vol. 1, 4th ed., Vol. 2, 4th ed., Vol. 3,
3rd ed.
Griffin London (1977), (1979), (1976)
43. Kreyszig, E. : Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Unveränd. Nachdr. der 7. Aufl.
Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen (1982)
44. Lindgren, B. W. : Statistical Theory, 2nd ed.
Macmillan and Collier - Macmillan
New York and London (1968)
45. Lorenz, M. O. : Methods of Measuring the Concentration of
Wealth, Quaterly Publications of the American
Statistical Association 9 (70): 209 - 219
(1970)
46. Menges, G. : Grundriß der Statistik, 2 Bände, Westdeutscher
Verlag Opladen (1972), (1973)

47. Mirandolle, I.F. : De spierbiopsie bij aandoeningen van het
perifere motorische neuron Thesis,
University of Amsterdam (1972)
48. Moran, P. A. P. : An Introduction To Probability Theory
Clarendon Press Oxford (1968)
49. Münzner, H. : Probleme der Konzentrationsmessung,
Allgemeines Statistisches Archiv 47 (1967)
50. Nachlas, M. M.,
Walker, D. G.,
Seligman, A. M. : Histochemical method for the demonstration
of DPN - diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4: 28 u. 169 (1958)
51. O' Leary, D. P.,
Dunn, R. F.,
Kumley, W. E. : On - line computerized entry and display of
nerve fibre cross - sections using single or
segmented histological records.
Computers in Biomedical Res. 9: 229 - 237 (1975)
52. Padykula, H. A.,
Herman, E. : The specificity of the histochemical method for
adenosine - triphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 3: 170 - 183 (1955)
53. Pearse, A. G. E. : Histochemistry Theoretical and Applied.
Vol. 1 - 2 Churchill Ltd., London (1968/1972)

54. Piesch, W. : Statistische Konzentrationsmaße
Tübingen (1975)
55. Polgar, I.,
Johnson, M. A.,
Weightman, D. and
Appleton, D. : Data on fibre size in thirty - six human
muscles.
An autopsy study.
J. neurol. Sci. 19: 307 - 318
56. Pongratz, D. : Differentialdiagnose der Erkrankungen der Ske -
lettmuskulatur an Hand von Muskelbiopsien.
Enzymhistochemische und histometrische Unter -
suchungen zur besonderen Vulnerabilität der
Typ 2 - Faser.
Thieme, Stuttgart (1976)
57. Pongratz, D. : Wertigkeit der Muskelbiopsie in der Differential -
diagnose von Polyneuropathien.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für
innere Medizin 83: 1087 (1977)
58. Pongratz, D.,
Koppenwallner, Ch. : Histochemical and myometric investigations of
the morphological differential diagnosis between
polymyositis and dystrophic myopathies.
Excerpta Medica, Amsterdam, ICS Nr. 427 (1977)

59. Pongratz, D.,
Koppenwallner, Ch.
and Schmidt-Achert, M. : Differentialdiagnose der entzündlichen
Reaktionen im Gefäß - Bindegewebsapparat
des Muskels bei rheumatischen Erkrankungen.
Akt. rheumatol. 2: 199 - 204 (1977)
60. Pongratz, D.,
Schmidt - Achert, M.
und Bruck, H. I. : Anwendung des Leitz - A. S. M. in der
Untersuchung von Muskelbiopsien.
Leitz - Mitt. Wiss. und Techn.
Bd. VII, Nr. 6: 161 - 167, Wetzlar (1979)
61. Rális, H. M.,
Gadson, D. R.,
and Rális, Z. A. : Staining of muscle tissue for quantitative
studies and automated morphometry.
Stain Technol. 52: 31 - 34 (1977)
62. Reniers, I.,
Martin, L. and
Joris, C. : Histochemical and Quantitative Analysis of
Muscle Biopsies.
J. neurol. Sci. 10: 349 - 367 (1970)
63. Reske - Nielsen, E.,
C. Cöers and
A. Harmsen : Qualitative and Quantitative Histological
Study of Neuromuscular Biopsies from Healthy
Young Men.
J. neurol. Sci. 10: 369 - 384 (1970)

64. Sachs, L. : Angewandte Statistik, 5. Ausgabe,
Springer Verlag Heidelberg New York (1978)
65. Schmidt - Achert, K. M. : Differentialdiagnose neurogener Muskel -
atrophien. Ergebnisse muskelbiptischer
Untersuchungen unter Einschluß der Histochemie
und Morphometrie.
Dissertation, Ludwig - Maximilian - Universität
München (1980)
66. Schmitt, H. P. : Measurement of voluntary muscle fiber cross
sections: A comparative study of different
possible methods.
Microscopic Acta 77: 427 - 440 (1976)
67. Schwalbe, G. und
R. Mayeda : Über die Kaliberverhältnisse der querge -
streiften Muskelfasern des Menschen.
Z. Biologie 27: 482 - 516 (1890)
68. Scott, K. W. M.
and Hoy, I. : The cross sectional area of diaphragmatic
muscle fibres im emphysema, measured by an
automated image analysis system.
J. Path. 20: 121 - 128 (1976)
69. Sektion Physik der
Universität München : Versuchsanleitungen zum Anfängerpraktikum
in Experimentalphysik (Kurs B), Anhang,
14. Auflage, Dissertations - und Fotodruck
Frank

70. Sissons, H. A. : Anatomy of the motor unit.
In : I. N. Walton (Ed.), Disorders of
Voluntary Muscles, Churchill, London
pp. 1 - 15 (1964)
71. Sissons, H. A. : Investigations of muscle fibre size.
Research in muscular dystrophy. Proceedings
of the 2nd Symposium, London, p. 89 - 98.
Pitman Medical, London (1963)
72. Song, S. K.,
Shimada, N. and
Anderson, P. I. : Orthogonal diameters in the analysis of
muscle fibre size and from Nature 200:
1220 - 1221 (1963)
73. Stange, K. : Angewandte Statistik. Teil 1: Eindimensionale
Probleme,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
(1970)
74. Suchenwirth, R.,
Bundschu, H. D. : Enzymhistologische Befunde an der Skelett -
muskulatur des Menschen. I. Methoden und
Ergebnisse bei Normalpersonen,
Klin. Wschr. 48: 1096 - 1101 (1970)
75. Tosi, C.,
Jerusalem, F. : Selektive Muskelfasertypomanalien bei neuro -
muskulären Erkrankungen.
J. Neurol. 214: 13 - 34 (1976)

76. Venema, H. W.
and Overweg, I. : Analysis of the size and shape of cross
- sections of muscle fibres.
Medical and Biological Engineering 9 :
681 - 692 (1974)
77. Wohlfahrt, G. : Über das Vorkommen verschiedener Arten von
Muskelfasern in der Skelettmuskulatur des
Menschen und einiger Säugetiere.
Acta Psychiat. (Kbh.), Suppl. 12:
1 - 119 (1937)
-

Mein Dank gilt dem Direktor der Medizinischen Klinik Innen -
stadt der Universität München, Herrn Prof. Dr. E. Buchborn.
Er gab mir die Möglichkeit, die Arbeit innerhalb seiner Klinik
durchzuführen.

Für die Überlassung der interessanten Themenstellung, für das
kritische, aber stets wohlwollende und sehr förderliche In -
teresse, sowie für die überaus große Geduld und für das Ver -
ständnis für die besonderen Schwierigkeiten bei der Fertig -
stellung der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. D. Pongratz zu
größtem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich auch dem Leiter der Abteilung IV des Flug -
medizinischen Instituts der Luftwaffe, Herrn Oberstarzt Priv.
Doz. Dr. J. Langhoff, der mir großzügigerweise die Möglichkeit
verschaffte, an einem Rechner mit angeschlossenem Plotter seiner
Abteilung die Daten der Arbeit auszuwerten und sämtliche gra -
phische Abbildungen zu erstellen.

Größter Dank und Anerkennung gebührt ferner meiner Schwester
Clara Rendl - Guldenpfennig, die mit unermüdlichem Fleiß und
großem Arbeitsaufwand in kurzer Zeit die Reinschrift gefertigt
hat.

L E B E N S L A U F

- 07.02. 1953 geboren in Fürstenstein als viertes Kind des Metzger -
meisters Hans Rendl und seiner Gattin Klara, geb. Reit -
berger
- 1959 Eintritt in die Volksschule in Fürstenstein
- 1965 Übertritt in das Adalbert - Stifter - Gymnasium Passau
- 22.06 1974 Reifezeugnis am mathematisch - naturwissenschaftlichen
Zweig des Adalbert - Stifter - Gymnasiums Passau
- Juli 1974 Aufnahme in die Stiftung Maximilianeum
- Oktober 1974 Beginn des Studiums der Physik an der Ludwig - Maximilians
- Universität München (L M U)
- September 1976 Doppelstudium Physik und Medizin
- 02.06. 1980 Heirat mit Monika Mießen
- 15.09. 1982 Diplom - Hauptprüfung in Physik an der L M U München
Diplomarbeit am Institut für Medizinische Optik über
" Holographisch - Interferometrische Untersuchungen zur
Schallausbreitung in einem transparenten Festkörper "
- 04.-08.10. 1982 Zwei Vorträge beim Kongreß " Holographic Data Non - De -
structive Testing " in Dubrovnik, Jugoslawien
- 13.10. 1982 Geburt unseres Sohnes Martin
- 06.06. 1983 Letzter Teil des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
- 05.07. 1983 Approbation als Arzt
- 01.08. 1983 Beginn des Wehrdienstes an der Sanitätsakademie der
Bundeswehr in München
- 29.08. 1983 Stabsarzt in der Abteilung IV " Ergonomie " des Flug -
medizinischen Instituts der Luftwaffe
- 18.10. 1984 Geburt unserer Tochter Susanne
- 01.11. 1984 Assistenzarzt an der Abteilung für Nuklearmedizin der
Universität Würzburg

Johann Rendl

